



**UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR  
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS  
CARRERA DE QUÍMICA FARMACÉUTICA**

**Diseño y formulación de un gel de uso tópico a base de metronidazol,  
para el tratamiento de acné rosácea y estudio de estabilidad por el  
método de Arrhenius.**

**Autor:** Gabriela Alexandra Maldonado Torres  
alexandra\_2783@yahoo.com

**Tesis para optar por el Título Profesional de  
QUÍMICA FARMACÉUTICA**

**Tutor:** Dra. Liliana del Rocío Naranjo Balseca  
lilia\_naranjo@hotmail.com

Quito, Septiembre del 2013

Gabriela Alexandra Maldonado Torres (2013). Diseño y formulación de un gel de uso tópico a base de metronidazol, para el tratamiento de acné rosácea y estudio de estabilidad por el método de Arrhenius. Trabajo de investigación para optar por el grado de Química Farmacéutica. Carrera de Química Farmacéutica. Quito: UCE. 152 p.

## ***DEDICATORIA***

*El presente trabajo está dedicado:*

*A mi madre Mónica Torres.*

*Por su incondicional apoyo en todo momento, por sus consejos, los valores que ahora forman parte de mí y todo aquello que me ha permitido llegar a donde me encuentro y ser la persona que soy, pero más que nada por su abnegada labor.*

*A mis abuelitos:*

*Porque sin ellos no hubiese logrado culminar mi carrera universitaria y que en conjunto con mi madre, son la inspiración de esta humilde servidora para luchar siempre y en todo lugar, pero en especial a mi abuelita Fabiola Mena mi segunda madre que ahora se encuentra con el creador y es esta conmigo siempre*

## ***AGRADECIMIENTOS***

*A toda mi familia.*

*Por su enorme apoyo, ejemplo y consejos los que me permitieron salir adelante en los momentos más difíciles y que sin notarlo participaron directa o indirectamente en la elaboración de esta tesis.*

*A la Universidad Central del Ecuador:*

*Por permitirme cumplir mi meta de obtener una carrera universitaria dándome la acogida en esta noble institución.*

*A la Facultad de Ciencias Químicas:*

*Por impartir los conocimientos que son la base para iniciar la vida profesional.*

*¡Gracias a ustedes!*

**UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR**  
**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS**  
**CARRERA DE QUÍMICA FARMACÉUTICA**

Yo, Gabriela Alexandra Maldonado Torres en calidad de autor del trabajo de investigación realizada sobre ''Diseño y formulación de un gel de uso tópico a base de metronidazol para el tratamiento de acné rosácea y estudio de estabilidad por el método de Arrhenius.'', por la presente autorizo a la UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR, hacer uso de todos los contenidos que me pertenecen o de parte de los que contienen esta obra, con fines estrictamente académicos o de investigación.

Los derechos que como autor me corresponden, con excepción de la presente autorización, seguirán vigentes a mi favor, de conformidad con lo establecido en los artículos 5, 6, 8, 19 y demás pertinentes de la Ley de Propiedad Intelectual y su Reglamento.

Quito, a 20 de Mayo del 2013



Gabriela Alexandra Maldonado Torres  
C.C: 171847146-7

**UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR**  
**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS**  
**CARRERA DE QUÍMICA FARMACÉUTICA**

Por la presente, dejo constancia que he leído la tesis presentada por el/la Señor (ita) Gabriela Alexandra Maldonado Torres, para optar por el título profesional cuyo tema es; DISEÑO Y FORMULACIÓN DE UN GEL DE USO TÓPICO A BASE DE METRONIDAZOL PARA EL TRATAMIENTO DE ACNÉ ROSÁCEA Y ESTUDIO DE ESTABILIDAD POR EL MÉTODO DE ARRHENIUS, la misma que reúne los requerimientos, y los méritos suficientes para ser sometida a evaluación por el tribunal calificador

En la ciudad de Quito, a los 20 días del mes de Mayo del 2013.

  
Dra. Liliana del Rocío Naranjo Balseca  
CI: 060154521-3

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

INFORME DEL TRIBUNAL CALIFICADOR

Quito,

Señor

DECANO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

Presente

Señor Decano:

El Tribunal encargado de calificar la Tesis DISEÑO Y FORMULACIÓN DE UN  
GEL DE USO TÓPICO A BASE DE METRONIDAZOL, PARA EL  
TRATAMIENTO DE LA LEISHMANIA Y ESTUDIO DE ESTABILIDAD  
POR EL MÉTODO DE ARRHENIUS.

presentada por: GABRIELA ALEXANDRA NALDONADO TORRES

estudiante de la Carrera de: QUÍMICA FARMACÉUTICA

luego del estudio y revisión correspondiente, resolvió:

APROBAR ☒ la Tesis con la NOTA de: DIEZ Y OCHO TRENTA Y TRES (18.33)


y autorizar para que la escriba definitivamente.


REPROBAR ☐ la Tesis.

Es cuanto podemos informar.

Atentamente,

  
PROFESOR  
Nombre:  
Liliana Naranjo  
060154521-3.

  
PROFESOR  
Nombre:  
Miguel Dela Cadena  
0400107488

  
PROFESOR  
Nombre:  
Dr. Eduardo Mayorga  
1801508019

**UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR**  
**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS**  
**CARRERA DE QUÍMICA FARMACÉUTICA**

**LUGAR DONDE SE REALIZÓ LA INVESTIGACIÓN**

La investigación se llevó a cabo en las instalaciones de la Universidad Central del Ecuador, en la Facultad de Ciencias Químicas en los laboratorios de; Tecnología Farmacéutica en el diseño, formulación y control de calidad de materia prima; Química Farmacéutica en lo referente a los controles organolépticos, fisicoquímicos y estabilidad del producto elaborado.



## CONTENIDO

	pág.
1 CAPÍTULO I.....	1
INTRODUCCIÓN .....	1
1.1 Planteamiento del problema .....	1
1.2 Formulación del problema.....	1
1.3 Hipótesis.....	1
1.4 Objetivos de la investigación.....	2
1.4.1 Objetivo general.....	2
1.4.2 Objetivos específicos .....	2
1.5 Importancia y justificación de la investigación .....	2
2 CAPITULO II .....	3
MARCO TEÓRICO .....	3
2.1 Antecedentes. ....	3
2.2 Fundamento teórico .....	3
2.2.1 La piel. ....	3
2.2.2 Absorción de fármacos a través de la piel.....	6
2.2.3 Factores que influyen en la absorción de fármacos a través de la piel .....	6
2.2.4 Potenciadores de la penetración. ....	7
2.2.5 Acné.....	9
2.2.6 Acné rosácea .....	10
2.2.7 Reología.....	14
2.2.8 Concentración crítica de gelificación.....	20
2.2.9 Dispersiones coloidales.....	21
2.2.10 Geles .....	24
2.2.11 Geles medicados .....	25
2.2.12 Composición de los geles .....	26
2.2.13 Método de manufactura .....	33
2.2.14 Control de calidad .....	33
2.2.15 Estabilidad de los medicamentos.....	33
2.2. 16 Estudios de estabilidad .....	36

	pág.
2.2.17 Método de Arrhenius .....	37
<b>3 CAPITULO III .....</b>	<b>38</b>
<b>METODOLOGÍA .....</b>	<b>38</b>
3.1 Tipo de investigación.....	38
3.2 Población y muestra: universo de estudio .....	38
3.2.1 Población: Universo de estudio .....	38
3.2.2 Muestra: Universo de estudio .....	38
3.3 Diseño experimental .....	38
3.4 Variables .....	38
3.5 Técnicas e instrumentos analíticos .....	39
3.5.1 Materias primas .....	39
3.5.2 Equipos y materiales.....	39
3.6 Método de manufactura. ....	39
3.6.1 Pre-formulación. ....	39
3.6.2 Formulación final.....	43
Formulación N° 1 .....	43
Formulación N° 2 .....	44
Formulación N° 3 .....	45
3.7. Control de calidad del producto terminado.....	46
3.7.1 Ensayos organolépticos.....	46
3.7.2 Ensayos físicos.....	47
3.7.3 Ensayos químicos .....	49
3.7.4 Control microbiológico .....	51
3.8 Estudio de estabilidad acelerada.....	55
<b>4 CAPÍTULO IV .....</b>	<b>57</b>
<b>RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....</b>	<b>57</b>
4.1 Análisis e interpretación estadística de resultados obtenidos en la pre-formulación.....	57
4.1.1 Análisis de resultados de la viscosidad con el agente gelificante carbopol. ....	57
Análisis de varianza (ADEVA) de la viscosidad - Carbopol. ....	58
Prueba de significancia de Tukey, para el agente gelificante carbopol.....	59
4.1.2 Análisis de resultados de la viscosidad con el gelificante carboximetilcelulosa. ....	60
Análisis de varianza (ADEVA) de la viscosidad – Carboximetilcelulosa. ....	61
Prueba de significancia de Tukey, para agente gelificante carboximetilcelulosa. ....	62
4.1.3 Análisis de resultados de la viscosidad con el agente gelificante goma xantan.....	64
Análisis de varianza (ADEVA) de la viscosidad – Goma xantan .....	65
Prueba de significancia de Tukey, del agente gelificante goma xantan. ....	66

	<b>pág.</b>
4.2 Análisis e interpretación estadística de resultados obtenidos en las formulaciones definitivas	67
4.2.1 Identificación del principio activo (metronidazol), en materia prima. ....	67
4.2.2 Valoración del principio activo (metronidazol), en producto terminado. ....	68
4.2.3 Controles de calidad en el producto terminado. ....	69
4.2.4 Análisis estadístico de los resultados de los controles de calidad en el producto terminado .....	73
Análisis estadístico del pH .....	73
Análisis estadístico de la viscosidad .....	78
Análisis estadístico de la concentración de principio activo .....	83
4.3 Comportamiento reológico .....	88
4.4 Estudio de estabilidad acelerada en el producto terminado.....	90
4.4.1 Cálculo del tiempo de vida útil mediante el método de Arrhenius.....	100
5 CAPITULO V .....	110
5.1 Conclusiones .....	110
5.2 Recomendaciones .....	113
6 Bibliografía .....	114

## LISTA DE TABLAS

	pág.
Tabla 2. 1. Presentaciones de formas farmacéuticas con metronidazol tópico .....	3
Tabla 2.2 Tratamiento farmacológico para el acné rosácea .....	13
Tabla 2.3. Tipos de sistemas coloidales .....	23
Tabla 2.4. Propiedades farmacocinéticas. ....	27
Tabla 2.5. Propiedades farmacodinámicas .....	28
Tabla 2.6. Zonas climáticas para los estudios de estabilidad. ....	36
Tabla 3.1. Pre-formulación con el agente gelificante # 1.....	40
Tabla 3.2. Pre-formulación con el agente gelificante # 2.....	41
Tabla 3.3. Pre-formulación con el agente gelificante # 3.....	42
Tabla 3.4. Simbología de los lotes. ....	43
Tabla 3.5. Fórmula unitaria y de manufactura de la formulación N° 1 .....	43
Tabla 3.6. Fórmula unitaria y de manufactura de la formulación N° 2.....	44
Tabla 3.7. Fórmula unitaria y de manufactura de la formulación N° 3.....	45
Tabla 3.8. Criterios de aceptación para la calidad microbiológica de formas .....	51
Tabla 3.9. Condiciones de almacenamiento para el estudio de estabilidad.....	56
Tabla 4.1. Datos de la viscosidad. ....	57
Tabla 4.2. Varianza de las repeticiones. ....	58
Tabla 4.3. Análisis de varianza. ....	58
Tabla 4.4. Valores de ANOVA del DCA para la viscosidad del agentes gelificante carbopol. ....	59
Tabla 4.5. Grupos y promedios. ....	59
Tabla 4.6. Tabla de combinaciones numéricas.....	60
Tabla 4.7. Tabla de significancia.....	60
Tabla 4.8. Datos de viscosidad.....	60
Tabla 4.9. Varianza de las repeticiones. ....	61
Tabla 4.10. Análisis de ADEVA de las repeticiones.....	62
Tabla 4.11. Valores de ANOVA del DCA para la viscosidad de carboximetilcelulosa. ....	62
Tabla 4.12. Tabla de grupos y promedios. ....	63
Tabla 4.13. Tabla de combinaciones numéricas.....	63
Tabla 4.14. Tabla de significancia.....	63
Tabla 4.15. Datos de viscosidad.....	64
Tabla 4.16. Varianza de las repeticiones. ....	65
Tabla 4.17. Análisis de ADEVA de las repeticiones.....	65
Tabla 4.18. Valores de ANOVA del DCA para la viscosidad de Goma xantan. ....	66
Tabla 4.19. Tabla de grupos y promedios. ....	66
Tabla 4.20. Tabla de combinaciones numéricas.....	66
Tabla 4.21. Tabla de significancia.....	66
Tabla 4.22. Boletín de control de calidad de producto terminado, formulación N° 1 .....	70
Tabla 4.23. Boletín de control de calidad de producto terminado, formulación N° 2.....	71
Tabla 4.24. Boletín de control de calidad de producto terminado, formulación N° 3.....	72
Tabla 4.25. Tabla de medias para el análisis de ADEVA .....	73
Tabla 4.26. Análisis de varianza (ADEVA).....	73
Tabla 4.27. Valores de ANOVA del DCA para el pH. ....	74
Tabla 4.28. Análisis de varianza para el pH.....	74
Tabla 4.29. Tabla de grupos y promedios .....	74
Tabla 4.30. Tabla de combinaciones numéricas.....	75

	<b>pág.</b>
Tabla 4.31. Tabla de significancia .....	75
Tabla 4.32. Valores de ANOVA del DCA para el pH. ....	75
Tabla 4.33. Análisis de varianza para el pH.....	76
Tabla 4.34. Tabla de grupos y promedios .....	76
Tabla 4.35. Tabla de combinaciones numéricas.....	76
Tabla 4.36. Tabla de significancia .....	76
Tabla 4.37. Tabla de medias para el análisis de ADEVA .....	78
Tabla 4.38. Análisis de varianza (ADEVA).....	78
Tabla 4.39. Valores de ANOVA del DCA para la viscosidad. ....	79
Tabla 4.40. Análisis de varianza para la viscosidad.....	79
Tabla 4.41. Tabla de grupos y promedios .....	79
Tabla 4.42. Tabla de combinaciones numéricas.....	80
Tabla 4.43. Tabla de significancia .....	80
Tabla 4.44. Valores de ANOVA del DCA para la viscosidad. ....	80
Tabla 4.45. Análisis de varianza para la viscosidad.....	81
Tabla 4.46. Tabla de grupos y promedios .....	81
Tabla 4.47. Tabla de combinaciones numéricas.....	81
Tabla 4.48. Tabla de significancia .....	81
Tabla 4.49. Tabla de medias para el análisis de ADEVA .....	83
Tabla 4.50. Análisis de varianza (ADEVA).....	83
Tabla 4.51. Valores de ANOVA del DCA para la concentración de principio activo. ....	84
Tabla 4.52. Análisis de varianza para la concentración de principio activo. ....	84
Tabla 4.53. Tabla de grupos y promedios .....	85
Tabla 4.54. Tabla de combinaciones numéricas.....	85
Tabla 4.55. Tabla de significancia .....	85
Tabla 4.56. Valores de ANOVA del DCA para la concentración de principio activo. ....	86
Tabla 4.57. Análisis de varianza para la concentración de .....	86
Tabla 4.58. Tabla de grupos y promedios .....	86
Tabla 4.59. Tabla de combinaciones numéricas.....	86
Tabla 4.60. Tabla de significancia .....	87
Tabla 4.61. Boletín de control de calidad durante el estudio de estabilidad. ....	91
Tabla 4.62. Boletín de control de calidad durante el estudio de estabilidad. ....	92
Tabla 4.63. Boletín de control de calidad durante el estudio de estabilidad. ....	93
Tabla 4.64. Boletín de control de calidad durante el estudio de estabilidad. ....	94
Tabla 4.65. Boletín de control de calidad durante el estudio de estabilidad. ....	95
Tabla 4.66. Boletín de control de calidad durante el estudio de estabilidad. ....	96
Tabla 4.67. Boletín de control de calidad durante el estudio de estabilidad. ....	97
Tabla 4.68. Boletín de control de calidad durante el estudio de estabilidad. ....	98
Tabla 4.69. Boletín de control de calidad durante el estudio de estabilidad. ....	99
Tabla 4.70. Datos de la concentración de principio activo: Carbopol.....	100
Tabla 4.71. Datos y regresión lineal para orden cero. Agente gelificante: carbopol.....	100
Tabla 4.72. Datos y regresión lineal para orden uno. Agente gelificante: carbopol .....	101
Tabla 4.73. Datos y regresión lineal para orden dos. Agente gelificante: carbopol.....	101
Tabla 4.74. Datos de las constantes de velocidad – agente gelificante: carbopol .....	101
Tabla 4.75. Datos de la concentración de principio activo. Ag. Gelificante: C.M.C .....	103
Tabla 4.76. Datos y regresión lineal para orden cero. Agente gelificante: Carboximetilcelulosa .	103
Tabla 4.77. Datos y regresión lineal para orden uno. Agente gelificante: Carboximetilcelulosa ..	104

Tabla 4.78. Datos y regresión lineal para orden dos. Agente gelificante: Carboximetilcelulosa...	104
Tabla 4.79. Datos de las constantes de velocidad. Agente gelificante: Carboximetilcelulosa.....	104
Tabla 4.80. Datos de la concentración de principio activo. Agente gelificante: Goma xantan.....	106
Tabla 4.81. Datos y regresión lineal para orden cero. Agente gelificante: Goma xantan .....	106
Tabla 4.82. Datos y regresión lineal para orden uno. Agente gelificante: Goma xantan .....	107
Tabla 4.83. Datos y regresión lineal para orden dos. Agente gelificante: Goma xantan.....	107
Tabla 4.84. Datos de las constantes de velocidad – agente gelificante: goma xantan.....	107
Tabla 4.85. Período de vida útil .....	109

## LISTA DE FIGURAS

	pág.
Figura 2.1. Corte transversal de la piel.....	3
Figura 2.2. Estructura general de la piel.....	4
Figura 2.3. Estructura de la epidermis.....	5
Figura 2.4. Potenciadores de la penetración.....	8
Figura 2.5. Acné rosácea.....	11
Figura 2.6. Tipo de fluidos.....	15
Figura 2.7: Esfuerzo cortante ( $\tau$ ) vs. Velocidad de deformación (D) .....	16
Figura 2.8: Viscosidad ( $\mu$ ) vs. Velocidad de deformación (D) .....	16
Figura 2.9: Esfuerzo cortante ( $\tau$ ) vs. Velocidad de deformación (D) .....	17
Figura 2.10: Viscosidad ( $\mu$ ) vs. Velocidad de deformación (D) .....	17
Figura 2.11: Esfuerzo cortante ( $\tau$ ) Vs. Velocidad de deformación (D).....	17
Figura 2.12: Viscosidad ( $\mu$ ) Vs. Velocidad de deformación (D) .....	17
Figura 2.13: Esfuerzo cortante ( $\tau$ ) Vs. Velocidad de deformación (D).....	18
Figura 2.14: Viscosidad ( $\mu$ ) Vs. Velocidad de deformación (D) .....	18
Figura 2.16: Viscosidad ( $\mu$ ) Vs. Velocidad de deformación (D) .....	19
Figura 2.15: Esfuerzo cortante ( $\tau$ ) Vs. Velocidad de deformación (D).....	19
Figura 2.17: Esfuerzo cortante ( $\tau$ ) Vs. Velocidad de deformación (D).....	19
Figura 2.18: Viscosidad ( $\mu$ ) Vs. Velocidad de deformación (D) .....	19
Figura 2.19. Concentración crítica de gelificación – método 1.....	20
Figura 2.20. Efecto Tyndall.....	21
Figura 2.21. Sistemas incoherentes .....	22
Figura 2.22. Sistemas coherentes .....	22
Figura 2.23. Sistemas monodispersos .....	23
Figura 2.24. Sistemas polidispersos .....	23
Figura. 2.25. Gel medicado .....	25
Figura 2.26. Metronidazol.....	26
Figura 2.27. Clasificación de los agentes gelificantes, de acuerdo a su origen.....	29
Figura 2.28. Clasificación de los agentes gelificantes, según su carga .....	30
Figura 2.29. Método de Arrhenius .....	37
Figura 3.1. Potenciómetro Mettler Toledo S20-K.....	47
Figura 3.2. Viscosímetro de Brookfield RVDV-II PRO .....	48
Figura 3.3. Reómetro Malvern R-O .....	48
Figura 3.4. Espectrofotómetro infrarrojo Shimadzu 8400 S .....	49
Figura 3.5. Espectrofotómetro UV-VIS1203 SHIMADZU .....	50
Figura 3.6. Preparación de la muestra. ....	50
Figura 3.7. Preparación del estándar. ....	51
Figura 3.8. Procedimiento para el recuento total de microorganismos aerobios.....	52
Figura 3.9. Procedimiento para el recuento total de mohos y levaduras.....	53
Figura 3.10. Procedimiento para la identificación de objetables.....	54
Figura 4.1. Espectro infrarrojo del estándar de metronidazol. ....	67
Figura 4.2. Espectro infrarrojo obtenido de la materia prima. ....	68
Figura 4.3. Gráfica de barras del análisis estadístico de pH.....	77
Figura 4.4. Gráfica de barras del análisis estadístico de la viscosidad.....	82
Figura 4.5. Gráfica de barras del análisis estadístico de la concentración de principio activo. ....	87

	<b>pág.</b>
Figura 4.6. $G'$ , $G''$ vs. $F$ reología carbopol temperatura ambiente .....	88
Figura 4.7. $G'$ , $G''$ vs. $F$ reología carboximetilcelulosa temperatura ambiente .....	88
Figura 4.8. $G'$ , $G''$ vs. $F$ reología goma xantan temperatura ambiente.....	89
Figura 4.9. $G'$ , $G''$ vs. $F$ reología carbopol 30°C .....	89
Figura 4.10. $G'$ , $G''$ vs. $F$ reología carboximetilcelulosa 30°C.....	90
Figura 4.11 $\ln K$ Vs. $1/T$ . Método de Arrhenius. ....	102
Figura 4.12. $\ln K$ Vs. $1/T$ . Método de Arrhenius. ....	105
Figura 4.13. $\ln K$ Vs. $1/T$ . Método de Arrhenius. ....	108



## GLOSARIO DE TÉRMINOS

**Buenas prácticas de manufactura:** El conjunto de procedimientos y normas destinados a garantizar la producción uniforme de lotes de medicamentos que satisfagan las normas de identidad, actividad, pureza.

**Gel:** La FDA los define como semisólidos, que pueden ser suspensiones de pequeñas partículas inorgánicas, o grandes moléculas orgánicas interpenetradas por un líquido

**Potenciador de la penetración:** sustancias que facilitan la absorción del fármaco a través de la piel.

**Acné:** es una enfermedad inflamatoria de la piel causada por una infección bacteriana debida a cambios de las unidades pilosebáceas.

**Acné Rosácea:** Es un trastorno inflamatorio que afecta a la zona central de la cara y se caracteriza por un enrojecimiento exagerado, con superposición final de pápulas, pústulas y telangiectasias

**Telangiectasias:** Dilatación permanente de los vasos sanguíneos preexistentes (capilares, arteriolas, vénulas) creando pequeñas lesiones focales rojas, habitualmente en piel o membranas mucosas. La lesión se puede presentar como una línea fina o gruesa o como un punto o pápula con extremidades radiales.

**Comedón:** Pequeña masa sebácea blanquecina formada por polvo y células epiteliales descamadas que se acumula en el folículo de las glándulas sebáceas, especialmente las de la mejilla, nariz, frente y mentón. En la parte central se visualiza un punto más oscuro que se produce por oxidación de las grasas. Si se presiona sin condiciones de limpieza, se inflama e infecta. También se denomina espinilla

**Pápula:** Pequeña lesión cutánea de contenido sólido, de menos de 1 cm de diámetro, con bordes bien definidos y que sobre sale por encima del nivel de la piel.

**Pústula:** La pústula es una pequeña vesícula llena de líquido o pus que puede aparecer en la piel en la parte superior de un área inflamada o infectada.

**Foliculitis:** Es la inflamación de uno o más folículos pilosos y se puede presentar en cualquier parte de la piel.

**Contraindicación:** Situación clínica o régimen terapéutico en el cual la administración de un determinado medicamento debe evitarse.

**Eficacia:** Aptitud de un medicamento para producir los efectos propuestos.

**Envase primario:** Recipiente o envase dentro del cual se coloca directamente el medicamento en la forma farmacéutica terminada.

**Envase secundario:** Envase definitivo de distribución y comercialización o material de empaque dentro del cual se coloca el envase primario.

**Esfuerzo de corte o cizalla:** Se define como la fuerza por unidad de área necesaria para alcanzar una dada deformación

**Velocidad de corte o cizalla:** Se define como el cambio de velocidad  $v$  a través de la distancia  $h$  entre los dos platos

**Estabilidad:** Aptitud de un principio activo o producto medicamentoso para mantener sus propiedades originales dentro de las especificaciones establecidas, en relación a su identidad, concentración o potencia, calidad, pureza y apariencia física.

**Estudios acelerados de Estabilidad:** Estudios diseñados con el fin de aumentar la tasa de degradación química o física de un medicamento, empleando condiciones extremas de almacenamiento.

**Estudio de Estabilidad:** Pruebas que se efectúan para obtener información sobre las condiciones en las que se deben procesar y almacenar las materias primas o productos semielaborados o terminados, según sea el caso. Las pruebas de estabilidad también se emplean para determinar la vida útil del medicamento.

**Fecha de caducidad:** Fecha límite hasta la cual se puede consumir el producto sin que cause efectos adversos. En el caso de que en el producto se encuentre expresado solo el mes y el año, se considera el último día del mes.

**Fecha de Fabricación:** Fecha con la cual se distinguen los lotes individuales y que indican cuando se terminó la fabricación, usualmente expresada por el mes y el año.

**Lote:** Cantidad de materia prima, material de acondicionamiento o producto farmacéutico que se produce en un ciclo o serie de ciclos de fabricación.

**Medicamento:** Principio activo o fármaco que debe formularse para su adecuada administración. Puede designarse un producto farmacéutico empleado para la prevención, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad o estado patológico o para modificar sistemas fisiológicos en beneficio de la persona a quien le fue administrado.

**Principio Activo:** Sustancia o mezcla de sustancias afines dotadas de un efecto farmacológico específico o que, sin poseer actividad, al ser administrados al organismo la adquieren luego que sufren cambios en su estructura química, como es el caso de los profármacos.

## **Lista de anexos**

**pág.**

7.1 Controles microbiológicos – agente gelificante carbopol.....	117
7.2 Gel de metronidazol al 1.5%: formulación N° 1; N° 2 y N° 3. ....	119
7.3 Fichas Técnicas.....	121

## **RESUMEN DOCUMENTAL**

La presente tesis realiza el diseño y formulación de un gel de uso tópico a base de metronidazol, para el tratamiento de acné rosácea y estudio de estabilidad por el método de Arrhenius, para el cual se partió de un estudio bibliográfico que permitió determinar los agentes gelificantes adecuados para las tres formulaciones y la concentración de los mismos para elaborar la fórmula de manufactura, con lo que posteriormente se obtuvieron los productos terminados que fueron sometidos a controles de calidad fisicoquímicos y microbiológico, estudio de estabilidad acelerada y análisis reológico; además con los datos obtenidos tanto de la etapa de pre-formulación y formulación se sometió los mismos a un estudio estadístico de ADEVA y prueba de Tukey, lo que permitió establecer como conclusión que la mejor formulación es la obtenida con el agente gelificante carbopol y de este modo se cumplió el objetivo principal de la investigación.

**PALABRAS CLAVE:** MEDICAMENTOS – INVESTIGACIÓN, METRONIDAZOL, GELES (MEDICINA), MEDICAMENTOS - PRINCIPIOS ACTIVOS, MEDICAMENTOS – ANÁLISIS, CONTROL DE CALIDAD – MEDICAMENTOS.

## **ABSTRACT**

This thesis makes the design and development of a gel-based topical metronidazole for the treatment of acne rosacea and stability study by the Arrhenius method, for which was based on a literature review which identified gelling agents suitable for the three formulations and the concentration thereof to develop manufacturing formula, which subsequently finished products obtained were subjected to quality controls physicochemical and microbiological accelerated stability study and rheological analysis, in addition to data obtained both from the pre-formulation and the same formulation was subjected to a statistical study of ANOVA and Tukey's test, thereby allowing the conclusion that the best formulation is obtained with the gelling agent carbopol and thus fulfilled the main purpose of the investigation.

**KEYWORDS:** DRUGS - INVESTIGATION, METRONIDAZOLE, GELS (MEDICINE), DRUGS - ACTIVE INGREDIENTS, DRUG - ANALYSIS, QUALITY CONTROL - DRUGS.



# 1 CAPÍTULO I

## INTRODUCCIÓN

### 1.1 Planteamiento del problema

La enfermedad del acné rosácea es un problema cutáneo cuyo agente causal es un parásito denominado Demodex folliculorum, además se relaciona con la presencia de bacterias como Micrococcus y Staphylococcus aureus, factores hereditarios, luz solar, calor, frío, estrés y bebidas alcohólicas.

El tratamiento es prolongado y puede requerir modificaciones que dependerá de la evolución de la patología., habitualmente el dermatólogo recomienda un tratamiento que se compone de antibióticos orales como Tetraciclinas o Eritromicina y tópicos como Eritromicina, Clindamicina y además Metronidazol.

El tratamiento cutáneo con antibiótico que presenta mejores resultados en los pacientes es la aplicación de metronidazol como crema o gel que permite colocar sobre la piel en forma homogénea, los parámetros de concentración que se ha determinado que son farmacológicamente efectivos son; 0.75% 1% y 2%, obteniendo una mejor respuesta con la concentración del 2%. Por lo que se plantea elaborar un gel de metronidazol al 1.5% con el objetivo de obtener una mejora dentro de la patología y reducir los efectos adversos que produce el principio activo; además se convierte en la escases de una terapia alternativa para el acné rosáceo, debido a que no se elaboran en el país formas farmacéuticas cutáneas con metronidazol, y al mismo tiempo la importación de la única presentación al 0.75% agudiza el problema.(Mc Clellan, 2000)

### 1.2 Formulación del problema

La falta de una forma farmacéutica alternativa de uso tópico, que contenga metronidazol al 1.5% para el tratamiento de acné rosáceo y debido a que es una patología de alta incidencia en determinadas poblaciones del país, se propone elaborar y presentar la mejor formulación.

### 1.3 Hipótesis

¿El agente gelificante influye en la estabilidad física, química y microbiológica en el producto final?

## **1.4 Objetivos de la investigación**

### **1.4.1 Objetivo general**

Diseñar y formular un gel de uso tópico a base de metronidazol, para el tratamiento de acné rosáceo y realizar estudio de estabilidad por el método de Arrhenius.

### **1.4.2 Objetivos específicos**

- ✓ Pre-formular los geles de metronidazol de uso tópico al 1.5%, variando los agentes gelificantes hasta obtener una concentración que proporcione características organolépticas, físicas y químicas adecuadas en el producto terminado.
- ✓ Obtener las formulaciones definitivas de los geles de metronidazol de uso tópico al 1.5%, en base a la concentración del agente gelificante, para posteriormente realizar controles fisicoquímicos y microbiológicos del gel elaborado de acuerdo a las especificaciones de la Farmacopea de los Estados Unidos USP32.
- ✓ Determinar el comportamiento reológico del gel de metronidazol al 1.5%
- ✓ Realizar el estudio de estabilidad de los diferentes geles y determinar el tiempo de vida útil por el método de Arrhenius.

## **1.5 Importancia y justificación de la investigación**

Debido a que en la actualidad existe una carencia de formas farmacéuticas de uso tópico para el tratamiento del acné rosácea y por la existencia de una sola presentación en gel a una concentración del 0.75% de metronidazol, se plantea elaborar un producto a una concentración del 1.5% que se encuentra dentro de los parámetros que permitirán obtener un efecto farmacológico eficaz en el paciente, produciéndose un alivio en el estado de salud y procurando generar una mejor calidad de vida.

Además con la investigación se busca disminuir los efectos adversos que produce el metronidazol al 2% aplicado sobre la piel como ardor, escozor, sequedad, enrojecimiento transitorio, sabor metálico, náuseas entre otros, por lo expuesto se desea elaborar un gel de metronidazol al 1.5%.



## 2 CAPITULO II

### MARCO TEÓRICO

#### 2.1 Antecedentes.

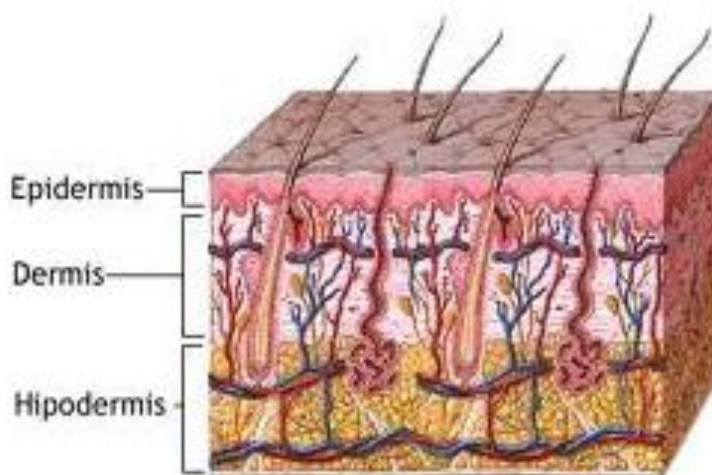
El acné rosáceo es una patología que afecta a las personas en distintas partes del mundo, por lo que se elabora y comercializa gel de metronidazol a diferentes concentraciones de 0.75%, 1% y 2% en distintos países. Como se presenta en la tabla 2.1 descrita a continuación: (Wilkin, 2005)

**Tabla 2. 1. Presentaciones de formas farmacéuticas con metronidazol tópico**

PRINCIPIO ACTIVO	PRESENTACIÓN	CONCENTRACIÓN	PAÍS
Metronidazol	Gel.	0.75%	España
Metronidazol	Gel , crema	0.75% - 1%	México
Metronidazol	Gel.	0.75%	Argentina
Metronidazol	Gel, crema	0.75% - 1%	Estados Unidos de América
Metronidazol	Gel.	0.75%	Perú
Metronidazol	Gel	2%	Bolivia

#### 2.2 Fundamento teórico

##### 2.2.1 La piel.



**Figura 2.1. Corte transversal de la piel**  
por Loiacono, Leandro, 2010, Anatomía y fisiología.

La piel es (figura 2.1):

- Es el órgano más extenso del cuerpo, ya que tiene un peso aproximado de 4200 gramos; es decir, el 6% del peso total del cuerpo; un contenido sanguíneo de 1800 ml de sangre que significa el 30% del total de sangre del cuerpo y una superficie promedio de 1,70m<sup>2</sup> (Helman, Farmacotécnica teórica y práctica, 1981)

## FUNCIONES DE LA PIEL.

Las principales funciones son:

- Es una barrera selectiva frente a microorganismos y sustancias químicas.
- Es un órgano donde radican receptores nerviosos que permiten recibir información del medio externo; como el tacto y temperatura

**Anatomía y fisiología de la piel.** La piel puede ser descrita como una sola entidad morfológico-funcional, pero realmente es un órgano heterogéneo, como se muestra figura2.2.

### Estructura general de la piel.

La piel consta de varias capas, de función y estructura distintas:

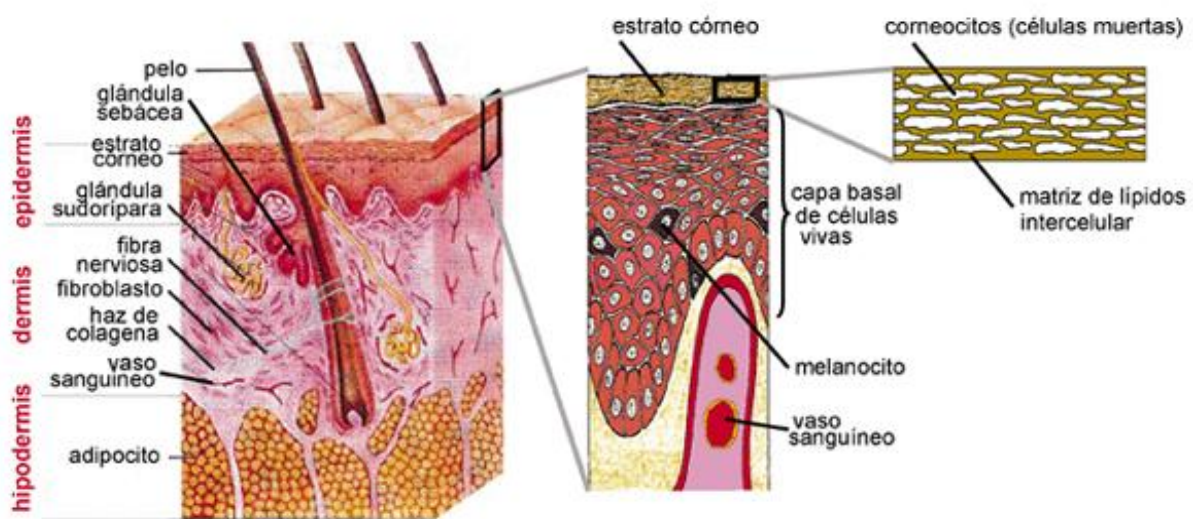


Figura 2.2.Estructura general de la piel

Por. Tapia, Vitón, 2012, La piel y sus partes.

- **La epidermis.** Es la capa más externa, relativamente deshidratada contiene del 10-25% de agua, de un espesor aproximado de 0.2mm, es una zona avascular y cuya misión fundamental es la de ser una barrera defensiva.
- **La dermis.** Se encuentra por debajo de la epidermis, es una zona de soporte y de anclaje de la epidermis, con un espesor de 3-5mm, suficiente para alojar vasos sanguíneos, linfáticos, folículos pilosos, órganos nerviosos, glándulas sebáceas y sudoríparas.
- **La hipodermis.** Su misión más importante es la de actuar como aislante térmico y absorbente mecánico de choques. Su espesor es variable en grado sumo (gordos, flacos, niños, ancianos, etc.).(Helman, Farmacotécnica teórica y práctica, 1981)

## La epidermis.

Se encuentra formada por varias capas, por encima de la capa celular más externa formada por células muertas, hay una capa gaseosa o manto aéreo, zona generada por absorción. (Luque, 2011)

Posee triglicéridos propios de la piel y además ácidos grasos libres, escualeno y sus productos de oxidación fosfolípidos y varios esteroides, entre los que se destaca el alto porcentaje (20%) de colesterol. La estructura terciaria de este colesterol y debido a su estructura molecular permite cubrir un área considerable con poco material.

Debajo de estas capas aparecen las distintas cubiertas celulares que constituyen la epidermis.

Las capas de la epidermis de afuera hacia dentro son las siguientes como muestra la figura 2.3:

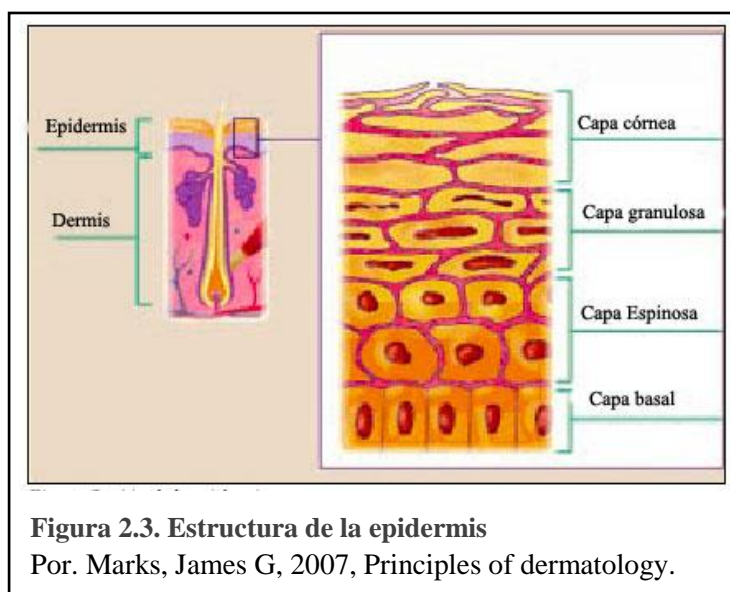


Figura 2.3. Estructura de la epidermis

Por. Marks, James G, 2007, Principles of dermatology.

- **Estrato córneo.** La función más importante de la capa córnea es la defensa contra la abrasión y la eliminación de los microorganismos que se depositan en ella mediante la descamación de la misma.
- **Estrato lúcido.** Se encuentra por debajo del estrato córneo constituido por una capa muy fina de dos o tres hileras de células aplanadas; además esta zona es el asiento de una intensa actividad queratogénica
- **Estrato granuloso.** Formado por dos capas de células, las cuales se describen a continuación:

**Capa mucosa de Malpighi.** Formada por varias capas de células gruesas columnares unidas por fibrillas, las cuales dan cohesión, elasticidad y resistencia a las acciones del exterior, también posee cantidades variables de líquido intercelular, las que se ven aumentadas en la inflamación y edema.

**Capa basal o germinativa.** Solo en ésta capa hay reproducción celular y se encuentra constituida por una sola hilera de células en activa mitosis siendo esta la capa generadora de toda la epidermis.

### 2.2.2 Absorción de fármacos a través de la piel.

**Absorción percutánea.** La absorción percutánea involucra la transferencia de un fármaco desde la superficie de la piel hacia el interior del estrato córneo, bajo un gradiente de concentración y la consiguiente difusión por el estrato córneo, la epidermis y a través de la dermis hacia la microcirculación, por lo tanto la piel se comporta como una barrera pasiva ante la difusión de las moléculas.

Las vías de transferencia percutánea están constituidas por el aparato polisebáceo (folículos pilosos), las glándulas sudoríparas y el estrato córneo.

- Las **glándulas sudoríparas** representan casi una vía nula de transferencia de fármacos.
- El **aparato polisebáceo** en teoría puede aparecer como vía alterna de penetración.
- El **estrato córneo** es la principal vía de transferencia de fármacos, ya que los mismos pueden penetrar a través de las células y entre ellas.

La penetración de fármacos a través de la piel intacta involucra una vía intercelular en el estrato córneo, por lo tanto al aplicar un forma posológica sobre la piel inicialmente hay un lapso de inducción en el que el fármaco comienza su difusión, durante ese período al aparato polisebáceo ofrece un atajo para la entrada inicial de algunas moléculas que llegan por esta vía a la dermis.

Una vez concluido este periodo de inducción se establece un flujo uniforme, proporcional a la concentración del fármaco, el estrato córneo se transforma en la ruta principal y la otra queda relegada a un papel muy accesorio. La mayoría de los fármacos llegan de esta manera a la dermis, donde la abundante irrigación los transporta rápidamente.

### 2.2.3 Factores que influyen en la absorción de fármacos a través de la piel

Existe una serie de factores que influyen sobre la absorción de fármacos a través de la barrera epidérmica, por lo que les puede clasificar en dos grupos; factores biológicos; son inherentes a la piel y factores fisicoquímicos; corresponden al fármaco y a su vehículo. (Gennaro. R, 2003)

#### **a) Factores biológicos.**

**Zona de aplicación.** Las palmas de las manos y de los pies son impermeables a la absorción de fármacos, excepto para el agua mientras que las zonas que tiene gran permeabilidad son; la piel del escroto, la cara posterior de la oreja, el dorso de la mano, así como las zonas de flexión.

**Grado de hidratación de la piel.** Para una buena absorción es de gran importancia un grado óptimo de hidratación del estrato córneo, por lo tanto a mayor hidratación del estrato córneo; mayor es la permeabilidad de los fármacos.

**Oclusión de la superficie cutánea.** La oclusión de la piel con apósitos o con una película de plástico impermeable, impide la pérdida de agua desde superficie de la piel, por lo tanto la oclusión de la superficie cutánea también aumenta la temperatura de la piel (aproximadamente 2 a 3 °C), produciendo un mayor movimiento molecular y mayor penetración a través de la piel.

**Temperatura de la piel.** Un descenso en la temperatura corporal produce un enfriamiento superficial y la permeabilidad disminuye razón por la cual se recomienda frotar sobre la piel la forma farmacéutica para lograr un ligero aumento de temperatura en la zona de aplicación.

**Edad de la piel.** La piel más joven es mayormente permeable a los fármacos.

#### **b) Factores fisicoquímicos.**

**Tipo del fármaco.** Para que un fármaco se difunda a través del estrato córneo influye el tamaño, la forma de la molécula, las partes lipídicas y acuosas que la conforman y el pH del fármaco como del tejido circundante.

**Excipientes.** Generalmente los excipientes carecen de acción farmacológica pero sus propiedades físicas pueden hacer que un fármaco se absorba en mayor o en menor grado.

### **2.2.4 Potenciadores de la penetración.**

Los potenciadores de la penetración son sustancias que facilitan la absorción del fármaco a través de la piel la mayoría poseen un efecto directo sobre la permeabilidad de la piel, aumentando la actividad termodinámica de la penetración como por ejemplo la glicerina, el propilenglicol y los agentes tensioactivos.(Gennaro. R, 2003)

Los mecanismos de acción de estos potenciadores es complejo porque estas sustancias también pueden aumentar la solubilidad de la penetración, pero el efecto predominante de estos potenciadores sobre el estrato córneo consiste en aumentar el grado de hidratación de la piel o bien en interrumpir su matriz lipoproteica, por lo tanto en cualquiera de los casos el resultado neto es la disminución de la resistencia a la difusión de la penetración de las moléculas.

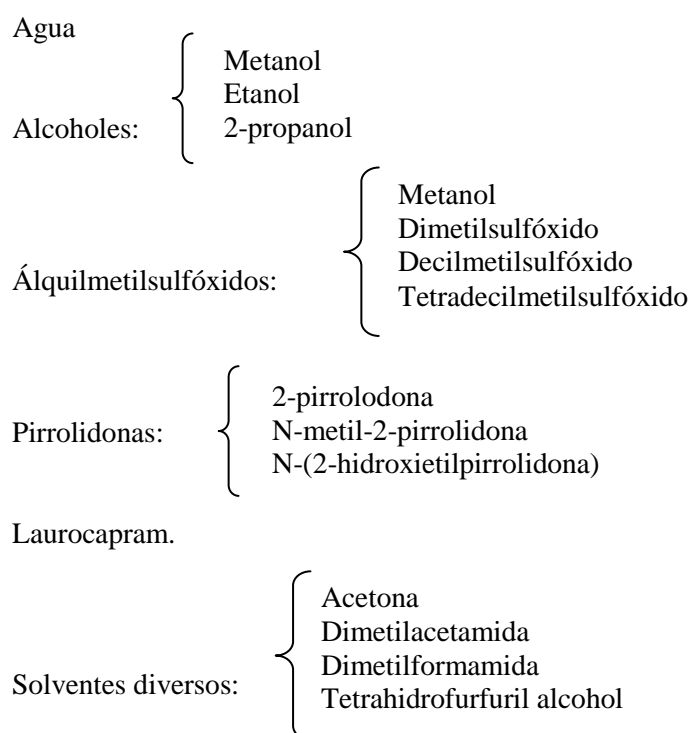
El principal solvente potenciador de la penetración que afecta a la permeabilidad de la piel es el agua y gracias a su naturaleza oclusiva, eficacia y seguridad es considerado como el potenciador primario de la penetración.

Otro solvente es el dimetilsulfóxido (DMSO), pero este tiene una utilidad limitada debido a su potencial toxicidad ocular y dérmica

Agentes tensioactivos tienen la capacidad de alterar la estructura, la función de la membrana y aumentar la permeabilidad de la piel, pero debido a que son altamente irritantes su utilidad como potenciadores de la penetración es limitada. (Gennaro. R, 2003)

Los potenciadores de la penetración que pueden ser utilizados, se encuentran a continuación en la figura 2.4

#### Solventes:



#### Tensioactivos:

L-  $\alpha$  -aminoácidos.  
Sulfactantes aniónicos.  
Sulfactantes catiónicos.  
Sulfactantes anfóteros.  
Sulfactantes no iónicos.  
Ácidos grasos y alcoholes.

#### Otros:

Amidas del ácido clofíbico.  
Hexametenlauramida.  
Enzimas proteolíticas.  
Terpenos y sesquiterpenos.  
Urea.  
N,N-diethyl-m-toluamida

**Figura 2.4. Potenciadores de la penetración**

Adaptado de Gennaro. R, 2003, Alfonso, Remington farmacia.

### 2.2.5 Acné

#### Definición

La etimología es indefinida, es decir, su origen viene del; griego achne (partícula o eflorescencia) o del latín acnhe (punto alto). En medicina la palabra acné se emplea para designar una enfermedad frecuente, autolimitada y de carácter polimorfo la lesión básica es el comedón y tiene como blanco la unidad polisebácea. (*Fabella. Fabella, 2009*)

#### Etiología y patogénesis.

La causa primordial es desconocida, pero numerosos factores tienen papel en la patogénesis del acné, las unidades polisebáceas no existen en las palmas de las manos, plantas de los pies, ni en la superficie mucosa del prepucio. El resto de la piel las posee, siendo más abundantes en la cara, el cuero cabelludo, la espalda y el tórax, zonas denominadas “áreas seborreicas” en donde pueden existir hasta 900 unidades por cm<sup>2</sup> de piel.

En el periodo de la niñez las unidades polisebaseas se atrofian y crecen de nuevo en la pubertad, continuando su aumento de tamaño hasta la vida adulta; disminuyen en la ancianidad, salvo que los niveles de andrógenos en el hombre se mantengan elevados.

#### Grados de acné

El acné se clasifica en distintos grados relacionados con la gravedad de las lesiones, fundamentalmente para el tratamiento:

**Acné leve.** Existe la presencia de pápulas y pústulas pequeñas y poco numerosas, generalmente menos de diez.

**Acné moderado.** Existe un mayor número de pápulas, pústulas y comedones.

**Acné moderadamente grave.** Existen numerosas pápulas y pústulas normalmente con lesiones nodulares infiltrantes y profundas, generalmente las áreas de piel afectadas son la cara y torso de la espalda.

**Acné grave.** A este grupo pertenece el acné nódulo quístico y el acné conglobata, caracterizado por muchas lesiones nodulares grandes, dolorosas y pustulosas.

#### Clasificación del acné

Desde el punto de vista científico podría entenderse como más lógica una clasificación basada en la anatomía y patológica de las lesiones, siendo más práctica una clasificación clínica, es decir, en función de cómo se manifiesta externamente este acné, por lo tanto podemos distinguir varios tipos:

a) **Acné vulgar.** Se caracteriza por la presencia de pápulas, nódulos, pústulas con grados diversos de inflamación usualmente afecta cara, pecho y espalda. El 85% de la población de las personas entre los 12 y 25 años, se ve afectada por este tipo de acné que es el más común.

b) **Acné conglobata.** Proviene del latín globus (esfera, bola); significa conglomerado de esferas, se trata de un cuadro de abscesos, nódulos y fístulas con un contenido de material purulento, que al cicatrizar deja depresiones y elevaciones de la piel.

c) **Acné necrótica militar.** Se refiere a la erupción pustulosa y pruriginosa del cuero cabelludo, la cual no tiene que ver con el acné vulgar.

d) **Acné queloide.** Se refiere a un proceso de foliculitis de la nuca, con evolución hacia queloides (engrosamiento de la piel), predomina en la raza negra.

e) **Acné quístico.** Es aquel en el cual predominan los quistes, habitualmente se encuentra relacionado con el acné conglobata.

f) **Acné rosácea.** Aun cuando durante mucho tiempo se ha considerado como una forma de acné sus características clínicas y anatómo-patológicas le dan la consideración suficiente como para considerarla una entidad aparte: la rosácea.

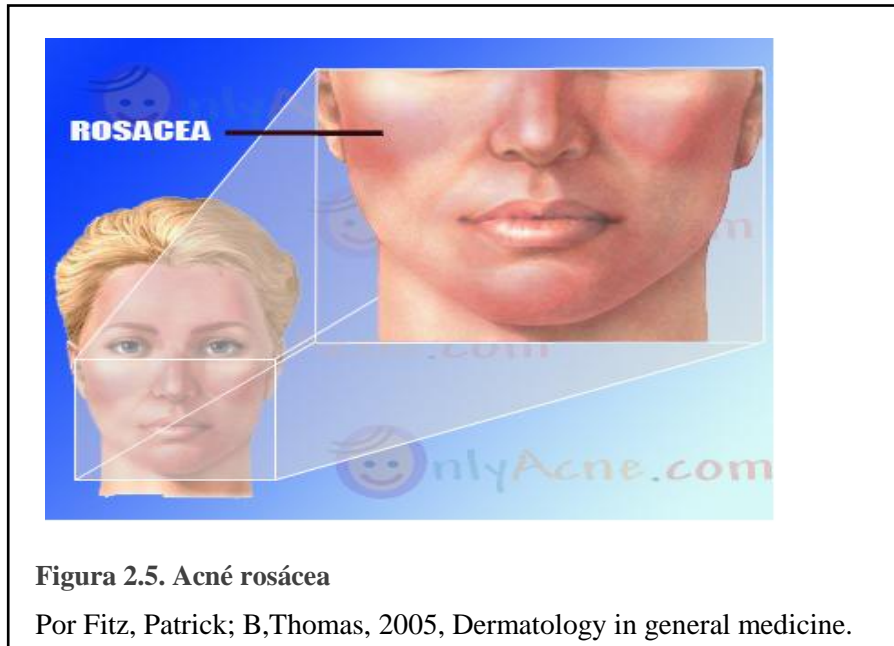
g) **Acné iatrogénico.** Es el originado como consecuencia de los efectos secundarios de determinados fármacos (RAM). El ejemplo típico es el de los corticosteroides (acné esteroideo).

## 2.2.6 Acné rosácea

### Definición.

El término rosácea proviene del latín: parecido a rosa, se denomina así una enfermedad inflamatoria crónica, limitada a la cara y caracterizada por telangiectasias (dilatación de los vasos sanguíneos superficiales de la cara), eritema, pápulas y pústulas denominado también acné rosácea, como muestra a continuación la figura 2.5.(Fabella. Fabella, 2009, págs. 40-49)





**Figura 2.5. Acné rosácea**

Por Fitz, Patrick; B,Thomas, 2005, Dermatology in general medicine.

### **Etiología y patogénesis**

La causa esencial permanece desconocida, respecto a las dilataciones venosas se sabe que los vasos sanguíneos de la piel de los individuos afectados reaccionan normalmente a la epinefrina, la norepinefrina, la acetilcolina y la histamina, por lo tanto no difieren de los vasos de las personas normales en la respuesta al frío local.

La ingesta de alcohol sobre todo cuando es excesiva se ve relacionada por la estimulación de la gastrina, que a su vez afecta la inmunidad celular y favorece el eritema inducido por bradiquininas, las cuales se cree son reflejo de los niveles elevados de catecolaminas liberadas por la mucosa gástrica cuando se ingiere alcohol.

La administración de algunos medicamentos como vitamina B12 y riboflavina también se ha asociado con esta entidad.

Un concepto que ha recibido atención y generado controversia es el del posible rol patogénico del **Demodex folliculorum**, el cual es un acaro correspondiente a la especie parásita normal de las glándulas sebáceas, sin embargo éste ácaro parásito no disminuye en número luego de tratamiento efectivo a base de azufre, sin embargo los fenómenos inflamatorios pueden presentarse incluso en su ausencia.

### **Epidemiología**

La rosácea se presenta con mayor frecuencia en los adultos entre los 30 y los 50 años, aunque ocasionalmente se puede presentar en niños, raras veces afecta a la raza negra, sin embargo algunos autores han encontrado la predisposición familiar en un 30% de los casos.

## Cuadro clínico

El acné rosáceo presenta varios estadios o fases, la cuales se describen a continuación:

**Estadio I.** En esta fase se presenta un eritema en parches que predomina en aquellos lugares de la cara en los cuales se asienta el rubor emocional, el sitio más afectado es la nariz, las mejillas, el mentón y la parte central de la frente.

Esta fase ha sido denominada como “pre-rosácea”.

**Estadio II.** Posteriormente aparece un eritema progresivo, centro facial y comienzan a insinuarse las telangiectasias; esta etapa vascular es conocida como “eritrosis o rubeosis” en la mayor parte de los pacientes aparecen después lesiones papulosas o pustulosas, que le dan el aspecto acneiforme a la enfermedad, sin embargo no hay presencia de comedones.

Esta fase ha sido denominada como “inflamatoria”.

**Estadio III.** En las etapas más avanzadas las pápulas muy numerosas pueden confluir y formar placas, particularmente en el sexo masculino aparece un engrosamiento irregular de la piel nasal denominado **“rinofima”** y un edema indurado con engrosamiento de los rasgos faciales, el cual ha sido denominado **“linfedema por rosácea”** que corresponde al estadio más avanzado de la enfermedad.

## Tratamiento

Pocas veces puede mejorarse por completo, pero en general se obtiene un control satisfactorio.

- **Tratamiento no farmacológico.** Debe evitarse cualquier estímulo capaz de producir vasodilatación en el rostro como la ingestión de líquidos calientes, alcohol, la exposición solar prolongada y las temperaturas extremas de calor o frío.
- **Tratamiento farmacológico.** Para el tratamiento farmacológico del acné rosácea, existen diversos esquemas los cuales se muestran a continuación en la tabla 2.2.

**Tabla 2.2 Tratamiento farmacológico para el acné rosácea**

<b>DROGA DE ELECCIÓN</b>	<b>MEDICAMENTO</b>	<b>DOSIS</b>	<b>POSOLOGÍA</b>	<b>EFEECTO</b>
<b>Droga de elección # 1</b>	Clonidina	50 mg	2 veces al día	Ayudan a mantener controlado el avance de la enfermedad.
	Propanolol	20 mg	2 veces al día	
	Flunarizina	10 mg	1 vez por día	
	Naloxona	25 mg		Ayuda a inhibir el eritema producido por el alcohol
	Ondansetron	8 mg	1 vez por día	
	Espironolactona	25 mg		
	Tetraciclina	1 g	1 vez por día	Etapa inicial
		250 – 500 mg	1 vez por día	
	Clindamicina	Tópico	1 aplicación diaria	
	Tetraciclina - Doxiciclina	500 mg + 200 mg	Una vez por día	Mejoran las afecciones oculares. Mantiene control de la enfermedad.
<b>Droga de elección # 2</b>	Azufre	Diversas concentraciones	1 aplicación diaria	Se ha demostrado control adecuado, pero los resultados no son predecibles.
	Metronidazol	0,75%	1 aplicación diaria	Eficiente control de la rosácea. Parte de su acción se debe a una reducción en la excreción de sebo.
	Acido azelaico	20%	2 veces por día	Durante 3 meses, producen efectos similares al metronidazol.
<b>Otros</b>	Crotamitón	1%	1 ó 2 veces diarias/ 10 días	Se obtienen buenos resultados por ser acaricida.
	Ketoconazol	1%		Se obtienen buenos resultados por ser fungicida
	Isotretinoína (Oral)	0,5mg/Kg/día	1 vez por día	Se emplea para estadios avanzados, pero es teratogénico.
	Tretinoína Retinaldehído	0.5 % - 1%	1 aplicación diaria	Puede ofrecer un efecto beneficioso en estadios I y II

**Nota:** Adaptado de Fabella. F, Rafael, (2009) Fundamentos de medicina dermatología

## 2.2.7 Reología

### Definición

La reología es la rama de la física que estudia la deformación y flujo de la materia o un cuerpo sometido a fuerzas mecánicas externas.(Romo, 1981)

### Conceptos básicos

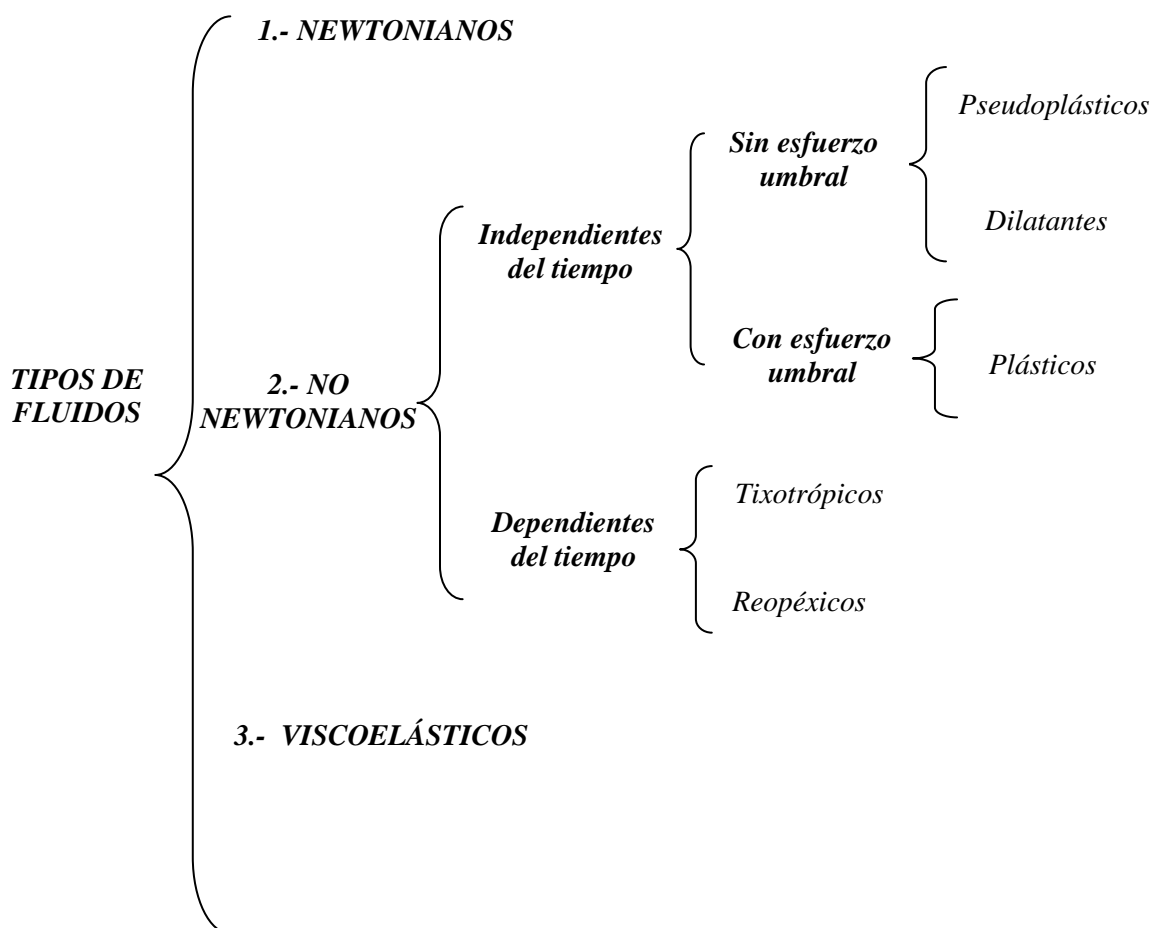
- **Gradiente de velocidad (D).** La velocidad de deslizamiento o velocidad de deformación indica cuan rápidamente fluye un líquido cuando se aplica una tensión de deslizamiento. Las unidades son  $s^{-1}$ .(García, 2008)
- **Tensión de deslizamiento ( $\tau$ ).** La fuerza de cizalla se define como la fuerza por unidad de área que se requiere para el movimiento de un fluido. Las unidades son ( $dinas/cm^2$ ) ó Pascales.
- **Viscosidad.** Es la medida de la resistencia a la deformación del fluido.
- **Viscosidad aparente.** Es la relación entre la tensión de deslizamiento y el gradiente de velocidad

### Comportamiento reológico de los fluidos

El comportamiento reológico de un fluido se determina, estableciendo la relación existente entre la tensión de deslizamiento y el gradiente de velocidad.

El instrumento analítico adecuado para determinar el comportamiento reológico, se denomina “Reómetro”, el cual tiene la capacidad de detectar el esfuerzo de deformación ( $\gamma$ ) aplicado sobre un fluido, a medida que se generan incrementos progresivos en el gradiente de velocidad (D) hasta un determinado valor, para posteriormente disminuir los cambios en el gradiente de velocidad (D) volviendo a su estado de reposo.(Romo, 1981)

Los fluidos se pueden clasificar según su comportamiento reológico, como muestra la figura 2.6 que se presenta a continuación:



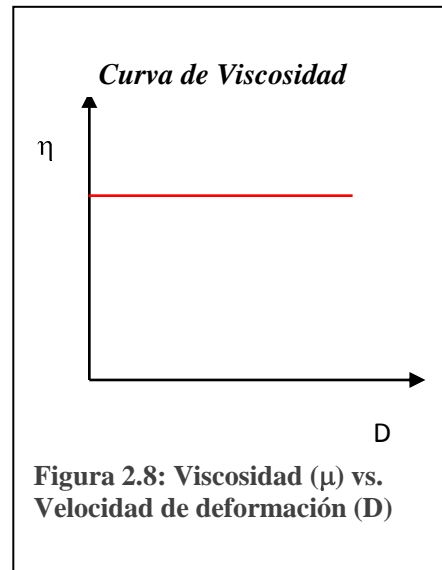
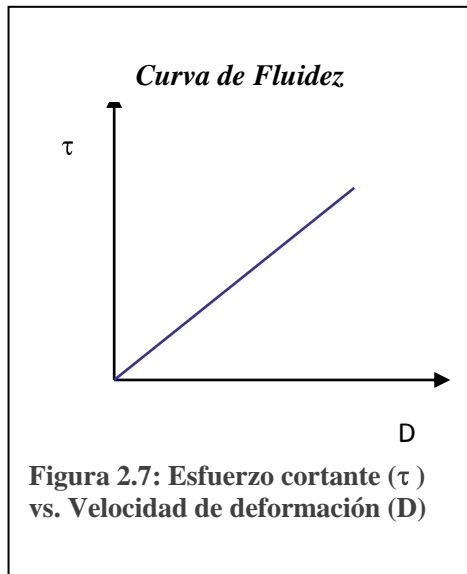
**Figura 2.6. Tipo de fluidos**

Adaptado de Romo, Luis, 1981, Coloideofísica, coloideoquímica. Fenómenos de superficie.

## 1. Fluidos newtonianos

Según la ecuación de Newton la velocidad de flujo (o velocidad de cizalla) de un líquido, es proporcional a la fuerza por unidad de superficie (esfuerzo de cizallamiento), capaz de producir cizalla en el mismo. (Helman, Farmacotécnica teórica y práctica, 1981, pág. 498)

Cuando se analiza experimentalmente una sustancia newtoniana, al representar gráficamente el esfuerzo de cizalla frente a la velocidad de cizalla, se obtienen las siguientes figuras 2.7 y 2.8:



## 2. Fluidos no newtonianos

Por fluidos **no newtonianos**, se entienden todas aquellas sustancias en las cuales no se cumple la ecuación de flujo de Newton; como son las dispersiones heterogéneas de sólidos y líquidos tales como: las disoluciones coloidales, emulsiones, suspensiones, ungüentos y otros preparados similares.

Estos fluidos a su vez se subdividen en:

- Independientes del tiempo de aplicación.
- Dependientes del tiempo de aplicación.

### 2.1. Fluidos independientes del tiempo de aplicación

Estos fluidos se pueden clasificar dependiendo de si tienen o no esfuerzo umbral, es decir, si necesitan un mínimo valor de esfuerzo cortante para que el fluido se ponga en movimiento, subdividiéndose a la vez en:

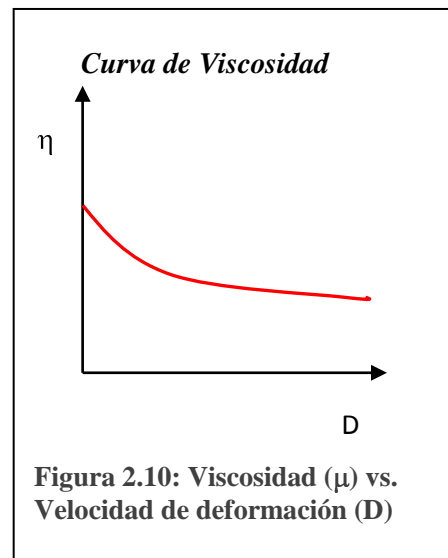
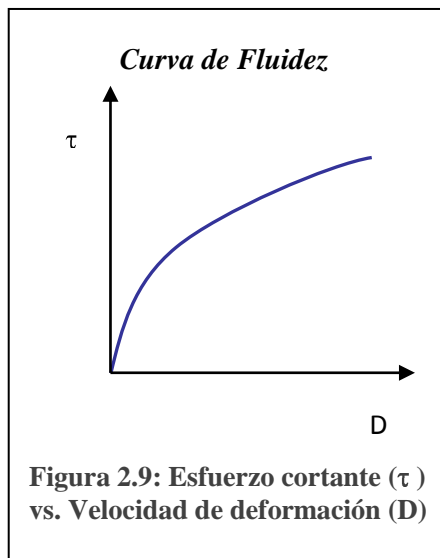
- Fluidos sin esfuerzo umbral.
- Fluidos con esfuerzo umbral.

### 2.1.1. Fluidos sin esfuerzo umbral

Entre los fluidos sin esfuerzo umbral encontramos los fluidos que se detallan a continuación.

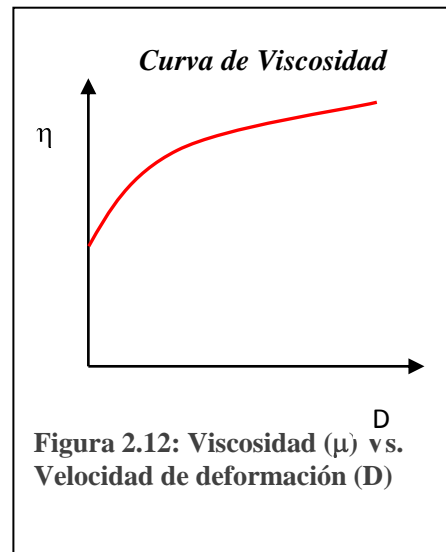
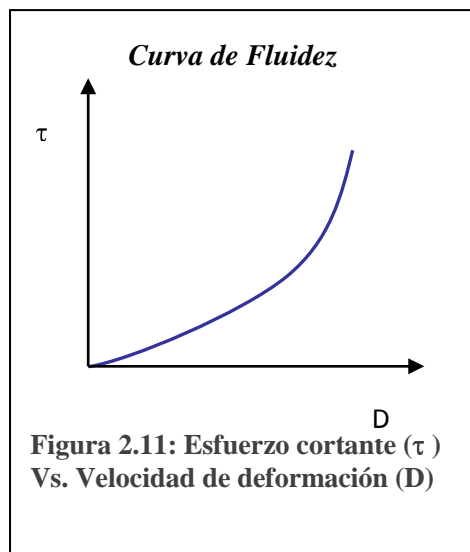
#### 2.1.1.1. Fluidos pseudoplásticos

Este tipo de fluidos se caracterizan por una disminución de su viscosidad y de su esfuerzo cortante con la velocidad de deformación, es decir, que los sistemas pseudoplásticos se vuelven más fluidos cuando se agita fuertemente como se muestra en las figuras 2.9 y 2.10.(Notta, 2003)



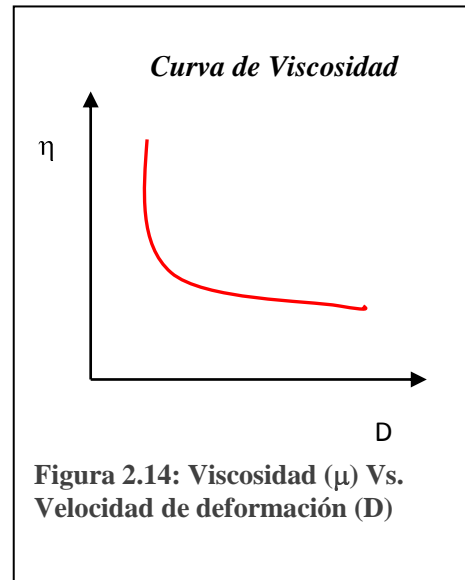
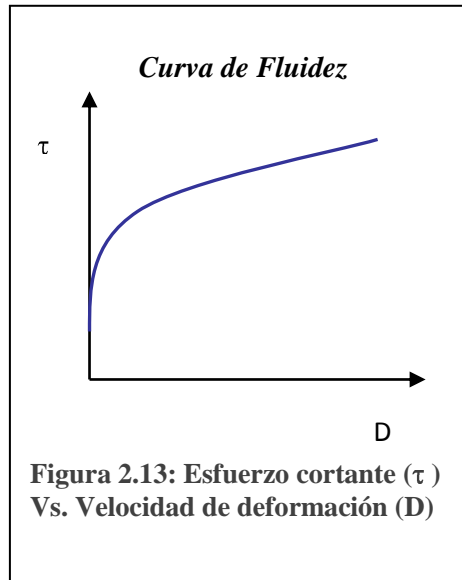
#### 2.1.1.2. Fluidos dilatantes

Los fluidos dilatantes son fluidos en los que se produce un aumento de la viscosidad con la velocidad de deformación, es decir, un aumento del esfuerzo cortante con dicha velocidad como se muestra en la figura 2. 11 y 2.12.



### 2.1.2. Fluidos con esfuerzo umbral

Son denominados también plástico o "cuerpos Bingham"; este tipo de fluido se comporta como un sólido hasta que sobrepasa un esfuerzo cortante mínimo (esfuerzo umbral) y a partir de dicho valor se comporta como un líquido como muestran las figuras 2.13 y 2.14.



## 2.2. Fluidos dependientes del tiempo de aplicación:

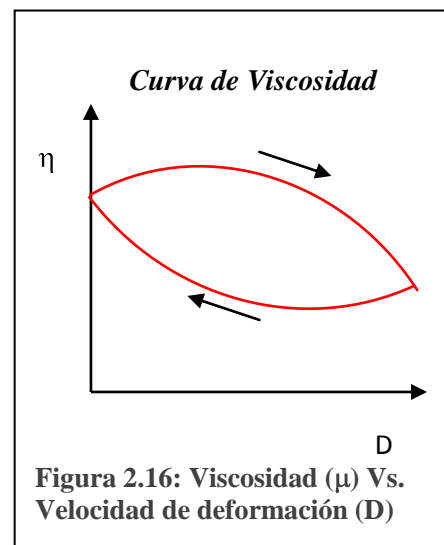
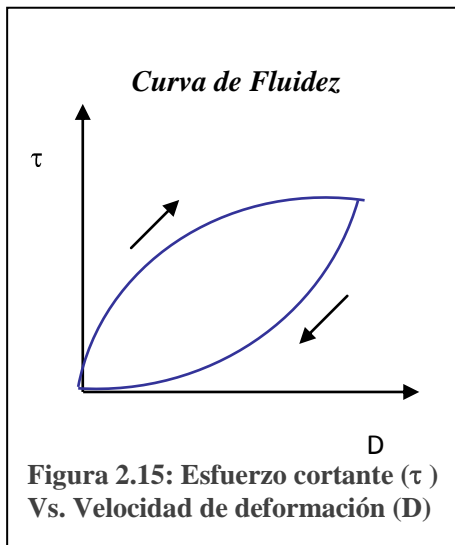
Este tipo de fluidos se clasifican en dos tipos:

- **Fluidos tixotrópicos.**- en los cuales su viscosidad disminuye al aumentar el tiempo de aplicación del esfuerzo cortante, recuperando su estado inicial después de un reposo prolongado.
- **Fluidos reopéxicos.**- son aquellos en los cuales su viscosidad aumenta con el tiempo de aplicación de la fuerza y vuelven a su estado anterior tras un tiempo de reposo. (Barnes. H, 1989)

### 2.2.1. Fluidos tixotrópicos.

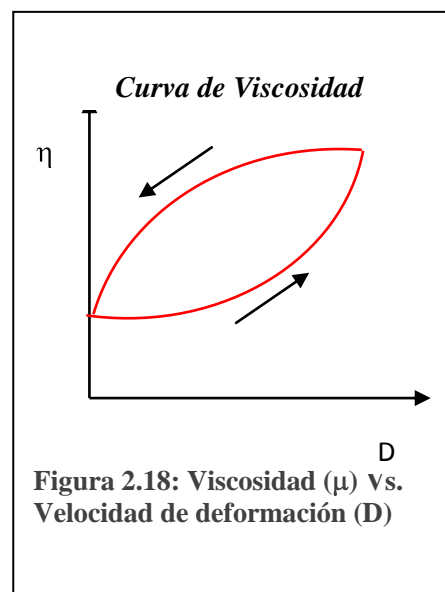
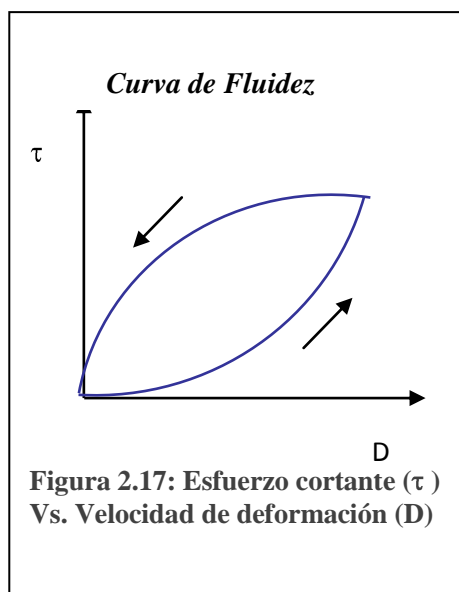
Los fluidos tixotrópicos son aquellos en los que su viscosidad disminuye al aumentar el tiempo de aplicación del esfuerzo cortante, recuperando su estado inicial después de un reposo prolongado, como muestran a continuación las figuras 2.15 y 2.16 (Alcrudo, 1995)





### 2.2.2. Fluidos reopéxicos.

Los fluidos reopéxicos, son aquellos en los cuales su viscosidad aumenta con el tiempo de aplicación de la fuerza y vuelven a su estado anterior tras un tiempo de reposo; presentan una histéresis inversa a los tixotrópicos, como muestran las figuras 2.17 y 2.18(Romo, 1981, pág. 496)



### 3. Fluidos viscoelásticos

Se caracterizan por presentar a la vez tanto propiedades viscosas como elásticas, esta mezcla de propiedades puede ser debida a la existencia en el líquido de moléculas muy largas y flexibles o también a la presencia de partículas líquidas o sólidos dispersos.

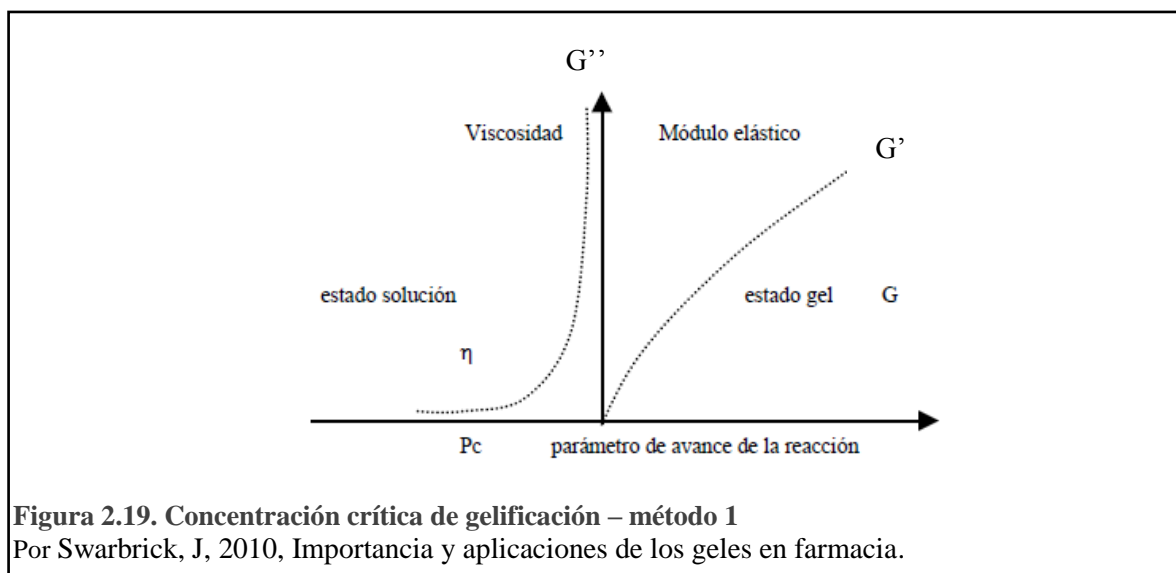
#### 2.2.8 Concentración crítica de gelificación.

**Definición.** Es la concentración a la cual un sistema adquiere las características físicas para formar un semisólido, es decir, una viscosidad adecuada generando un aspecto de gel. (Ross, 2004)

Para la determinación de la concentración crítica de gelificación, existen dos métodos:

**Método #1.** Se puede medir la evolución de la viscosidad en función del avance de la reacción o formación del gel a medida que avanza la reacción alrededor del punto de gelificación, la viscosidad tiende a infinito.

Después del punto gel, se puede medir el módulo elástico. Este cambio de propiedades se puede esquematizar en la siguiente figura 2.19.



**Método #2.** Consiste en medir las evoluciones de los módulos a una frecuencia dada al final del proceso de gelificación, el comportamiento es como el de un líquido.

El módulo elástico ( $G'$ ) aumenta más rápido que el módulo viscoso ( $G''$ ) hasta que las dos curvas se cruzan, el punto de gel se sitúa alrededor de este punto (Tung y Dynes, 1982).

Debido a que el valor de  $G'=G''$  depende de la frecuencia a la cual sea medido, este valor es aproximado.

### 2.2.9 Dispersiones coloidales

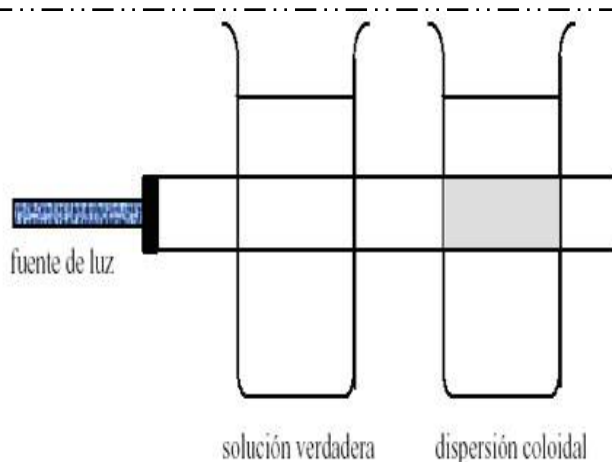
#### Definición

Coloide o dispersión coloidal es una sustancia cuyas partículas pueden encontrarse en suspensión en un líquido la cual por lo menos posee dos fases separadas, de las cuales una es dispersa o fase interna y la otra una fase continua o externa, denominada medio de dispersión o vehículo(Helman, Farmacotécnia teórica y práctica, 1981, pág. 498)

#### Propiedades.

a) **Dispersión de la luz.** En una dispersión coloidal sus partículas gozan de la propiedad de reflejar y refractar la luz, con el agregado de que la luz dispersa está polarizada(Grupoinfonet, 2000).

Por esta razón el trayecto que sigue el rayo luminoso en una dispersión coloidal es visualizado gracias a las partículas coloidales, convertidas en centros emisores de luz este fenómeno se denomina “Efecto Tyndall” y se vuelve más intenso en cuanto menor sea la longitud de onda del rayo incidente, como se muestra en la figura 2.20



**Figura 2.20. Efecto Tyndall**  
Por Grupoinfonet, 2000, Sistemas dispersos.

**Movimiento Browniano.** Las partículas de una dispersión coloidal se encuentran en constante movimiento de rotación, este movimiento se debe a los choques no compensados de las moléculas del medio dispersante sobre las partículas coloidales, siendo suficiente para mantenerlas en suspensión.

Por lo tanto;

*“A menor tamaño de partícula; menor viscosidad del medio dispersante; mayor movimiento Browniano”*(Lieberman, 1986)

### Clasificación

Las dispersiones coloidales se clasifican:

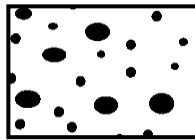
- a) Desde el punto de vista estructural:
- Sistemas incoherentes
  - Sistemas coherentes
  - Sistemas monodispersos
  - Sistemas polidispersos

### b) De acuerdo al estado físico de la materia de las fase dispersante y dispersada

#### a) Desde el punto de vista estructural

**Sistemas incoherentes.** Los sistemas incoherentes están formados por dos fases bien definidas, una de ellas la fase dispersante, externa o continua y la otra la fase dispersa, interna o discontinua.

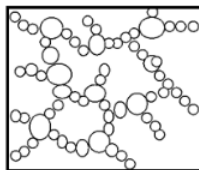
En el cual la fase externa contiene dispersa la fase interna, la misma se puede encontrar en forma de partículas sólidas como en el caso de las suspensiones o en forma de gotas en el caso de las emulsiones. Como se muestra en la figura 2.21



**Figura 2.21. Sistemas incoherentes**

Por Cadena, Miguel de la, 2011, Sistemas dispersos.

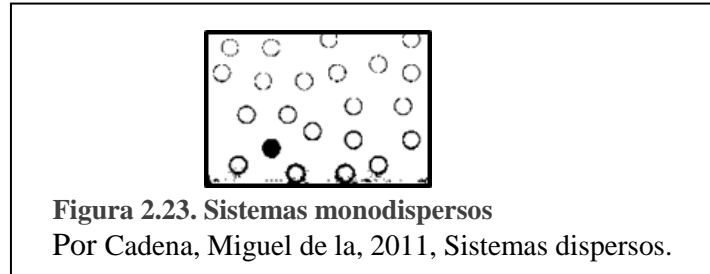
**Sistemas coherentes.** Los sistemas coherentes están formados por dos fases entremezcladas y estabilizadas por mecanismos físico-químicos como sucede con los geles. Las partículas dispersadas se contactan entre sí formando una estructura tridimensional en las que ambas fases se interponen proporcionando al sistema propiedades físico-químicas y reológicas específicas, como se muestra en la figura 2.22



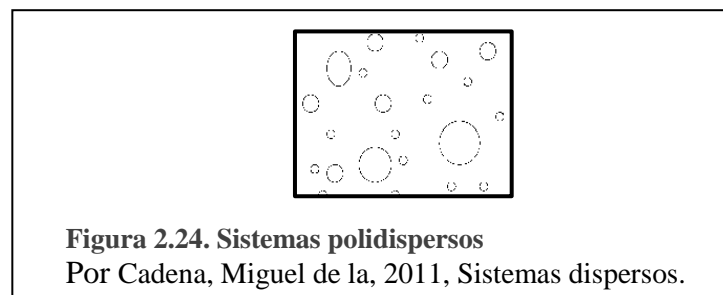
**Figura 2.22. Sistemas coherentes**

Por Cadena, Miguel de la, 2011, Sistemas dispersos.

**Sistemas monodispersos.** Estos sistemas están formados por partículas o gotas del mismo tamaño y tienen como fase dispersa partículas sólidas o gotas del mismo tamaño como se muestra en la figura 2.23.



**Sistemas polidispersos.** Tienen como fase dispersa partículas de diferente tamaño como se muestra en la figura 2.24



**b) De acuerdo al estado físico de las fases dispersante y dispersada.**

En la actualidad se sabe que cualquier sustancia puede alcanzar el estado coloidal ya que la fase dispersante como la fase dispersada pueden ser; un gas, un líquido o un sólido excepto que ambos no pueden estar en estado gaseoso por lo tanto son posibles ocho sistemas coloidales, los cuales se encuentran detallados en la tabla 2.3(Nordeste, 2000), (De la Cadena, 2011)

**Tabla 2.3. Tipos de sistemas coloidales**

Fase Dispersa ( F. Interna)	Fase Dispersante (F. Externa)	Nombre	Ejemplo
Sólido	Líquido	Gel o Sol	Gelatina
Sólido	Gas	Aerosol	Humo
Líquido	Líquido	Emulsión	Crema
Líquido	Gas	Aerosol líquido	Niebla
Líquido	Sólido	Emulsión sólida	Manteca
Gas	Sólido	Espuma sólida	Esponja
Gas	Líquido	Espuma líquida	Crema de afeitar
Gas	Gas	Mezcla	Aire

**Nota:** por Gennaro, Alfonso R, 2003, Remington farmacia.

Ostwald realizó una segunda clasificación de las dispersiones coloidales basada en la afinidad de interacción entre la fase dispersa y el medio de dispersión, de acuerdo a este criterio las dispersiones coloidales se clasifican en dos grandes categorías:

- Liófilas.
- Liófbas.

**a) Dispersiones liófilas.** Son aquellas dispersiones en las que existe una gran afinidad entre la fase dispersa y el medio de dispersión por lo que existe una gran solvatación. Si el medio de dispersión es agua, el sistema es conocido como hidrófilo.

Las dispersiones coloidales hidrófilas pueden ser subdivididas en:

- Soluciones verdaderas.
- Soluciones gelificadas.
- Dispersiones particuladas.

**b) Dispersiones liófobas.** Son aquellas dispersiones donde existe poca afinidad entre la fase dispersa y el medio de dispersión, si el medio de dispersión es agua el sistema es denominado hidrófobo, los cuales están constituidos por partículas que no están hidratadas de manera que las moléculas de agua interactúan o se atraen entre sí.

## 2.2.10 Geles

### Definición

Un gel es un sistema coloidal semirrígido con un mínimo de dos componentes (sólido y líquido) en el que ambos se extienden en forma continua a través del sistema. En un gel las partículas suspendidas están organizadas en una posición dispersa pero definida tridimensionalmente dándole la rigidez y elasticidad al sistema.(Levine, 1996, pág. 492)(Regalado, 2010)

### Factores de afectan la gelificación con polímeros

Los factores que causan la separación de fases, precipitación y gelificación de las soluciones de polímeros son:(De la Cadena, 2011, pág. 3)

**a. Temperatura.** A medida que aumenta la temperatura de un gel, la separación de fases se hace más evidente.

**b. Concentración del polímero.** A medida que se aumenta la concentración del polímero se obtiene mayor consistencia del gel.

**c. Peso molecular del polímero:**

Los polímeros en polvo disueltos en agua con frecuencia producen la formación temporaria de geles los cuales hacen que el proceso de gelificación sea más lento, la formación temporaria de los

geles se debe a la mala difusión de agua a través del grumo de polvo y solamente gelifica las partículas de la superficie del grumo que encierran en su interior polvo seco.

### **Tipos de geles**

Por la afinidad de la fase dispersante con la fase dispersa los geles se clasifican en:(Cumbreño. B, 2003)

- a) **Geles hidrófobos.** Se los denomina también como “Oleogeles”, en los cuales la fase dispersa es de naturaleza oleosa y la fase dispersante es acuosa produciendo que las partículas no se encuentren hidratadas porque las moléculas de agua se ataren entre sí, por lo tanto los geles que se forman son inestables e irreversibles.
- b) **Geles hidrófilos.** También denominados “Hidrogeles”, son preparaciones cuyas bases generalmente son agua, glicerol y propilenglicol gelificado con la ayuda de agentes gelificantes apropiados tales como almidón, derivados de la celulosa, carbómeros, silicatos de magnesio y aluminio.

#### **2.2.11 Geles medicados**

Las preparaciones semisólidas como los geles para aplicación cutánea se formulan para conseguir una liberación local de los principios activos, para su acción emoliente o protectora.

Las preparaciones semisólidas para aplicación cutánea están constituidas por una base simple o compuesta, en la cual habitualmente están disueltos o dispersos uno o más principios activos, los principios activos utilizados pueden ser sustancias de origen natural o sintético y estar constituidas por un sistema de una o varias fases, como muestra la figura 2.25.(Machaca.F, 2013, págs. 614 - 615)

De acuerdo con la naturaleza del agente gelificante la preparación puede tener propiedades hidrófilas o hidrófobas; puede contener excipientes adecuados, como conservantes antimicrobianos, antioxidantes, estabilizantes, emulgentes, espesantes y agentes de penetración.



**Figura. 2.25. Gel medicado**

Por Granada, Universidad de, 2002, Real farmacopea española.

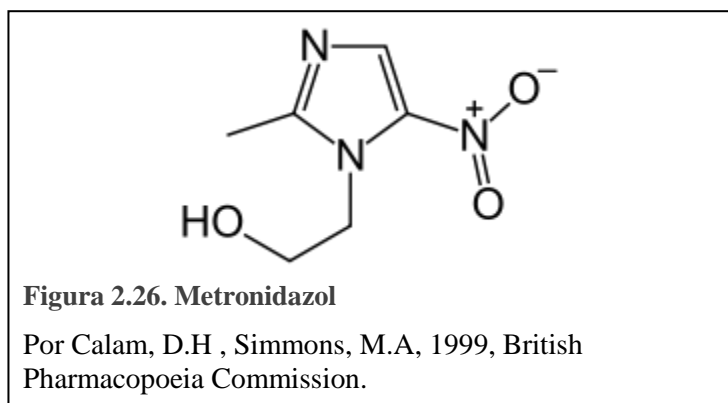
## 2.2.12 Composición de los geles

Los geles se encuentran constituidos por; Principio activo y excipientes. (Cadena, 2011, pág. 4)

### Principio activo: metronidazol

#### Características fisicoquímicas

Formula estructural (Figura 2.26):



Formula molecular: C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

Peso molecular: 171.15 g/mol

**Nombre químico.** 1H-Imidazol-1-etanol, 2-metil-5-nitro-2-metil-5-nitromidazol-1-etanol.

**Nombre genérico.** Metronidazol. (Calam, 1999, pág. 871)

**Descripción.** Polvo de color amarillo, de sabor amargo

**Punto de fusión.** Entre 159°C y 163°C.

#### Características farmacológicas del metronidazol

#### Propiedades farmacocinéticas

El metronidazol es un derivado nitroimidazólico, sintético, que fue introducido en la terapéutica en el año 1959. Las propiedades farmacocinéticas se encuentran descritas en la tabla 2.4.



**Tabla 2.4. Propiedades farmacocinéticas.**

PROCESO	DESCRIPCIÓN	CONCENTRACIÓN.
<b>Absorción</b>	El fármaco se absorbe en forma casi completa y rápida cuando se administra por vía oral	En el plasma alcanza concentraciones de 8 a 13 µg/ml en término de 0.25 a 4 horas.
<b>Metabolismo</b>	Se metaboliza en el hígado, por oxidación o hidroxilación de sus cadenas largas alifáticas, dando lugar a distintos metabolitos, de los cuales algunos conservan actividad antibacteriana.	El metabolito más importante, el 2-hidroximetil metronidazol, tiene una cierta actividad bactericida y antiprotozoaria
<b>La vida media (<math>t_{50}</math>)</b>	Es el tiempo necesario para que la concentración de principio activo se reduzca a la mitad.	El metronidazol en el plasma es de unas 8 horas
<b>Concentración plasmática</b>	La administración por vía intravenosa cada 6 horas, produce unas concentraciones plasmáticas máximas.	Las concentraciones plasmáticas máximas son de 11.5—13 µg/ml.
<b>Eliminación</b>	El tiempo de eliminación desde la circulación general depende de la dosis de administración.	La mayor parte del metronidazol se elimina en la orina (60-80%), mientras que la eliminación en las heces asciende al 6-15% de la dosis.

**Nota:** Adaptado de Vives, E. A. 2004. Nitroimidazoles y nitrofuranos

### **Propiedades farmacodinámicas**

Las propiedades farmacocinéticas se encuentran descritas en la tabla 2.5. (Fernandez, 2000)

**Tabla 2.5. Propiedades farmacodinámicas**

PARÁMETRO FARMACOCINÉTICO	DESCRIPCIÓN.
<b>Dosis</b>	<p>Dado su buena absorción digestiva, la administración po vía oral, es de 1 a 2 g/día fraccionados en 3 veces.</p> <p>La duración de los tratamientos se relaciona con la evolución del enfermo.</p> <p>En casos graves la dosis total diaria no debe exceder los 4 g y puede ser necesario prolongarlo 2 a 4 semanas</p> <p>Para el tratamiento de la amebiasis se recomienda, en adultos, 750 mg c/8 horas, durante 10 días.</p> <p>En tricomoniasis se usan 2 g por vía oral en dosis única, tanto en el enfermo como a los contactos sexuales.</p> <p>Para la giardiasis, en adultos, la dosis es de 250 mg c/8 horas por 5 días.</p>
<b>Acción</b>	El metronidazol tiene acción bactericida, amebicida.
<b>Mecanismo de acción</b>	Actúa sobre las proteínas que transportan electrones en la cadena respiratoria de las bacterias anaerobias, mientras que en otros microorganismos se introduce entre las cadenas de ADN inhibiendo la síntesis de ácidos nucleicos.
<b>Efectos adversos</b>	<p>Frecuentes: Dolor abdominal, náusea, vómito, diarrea. Vértigo, cefalea. Sabor metálico. Orina rojiza</p> <p>Poco frecuente: Sequedad en la boca. Cambios de humor. Debilidad en pies y manos, tinnitus.</p> <p>Raros: Convulsiones, ataxia, inestabilidad, confusión. Hipersensibilidad (rash, urticaria) .Síndrome de Steven Johnson.</p>
<b>Interacciones</b>	<p>Disminución de la eficacia:</p> <p>Barbitúricos, fenitoína, rifampicina</p> <p>Aumento de los efectos adversos:</p> <p>Alcohol; reacción tipo disulfiram.</p> <p>Warfarina, fenitoína y litio; disminuyen sus metabolizaciones, aumentando sus efectos adversos.</p>
<b>Contraindicaciones</b>	<p>Hipersensibilidad al fármaco o a otros derivados nitroimidazólicos.</p> <p>Ingesta concurrente de alcohol (incluso tres días luego de suspender el metronidazol)</p> <p>Uso concurrente de disulfiram.</p> <p>Embarazo, principalmente en el primer trimestre.</p>
<b>Usos</b>	<p>Amebiasis intestinal, infección extraintestinal por Entamoeba histolytica, absceso hepático amebiano, antiprotozoario (giardiasis, tricomoniasis vaginal), profilaxis de infecciones quirúrgicas</p>

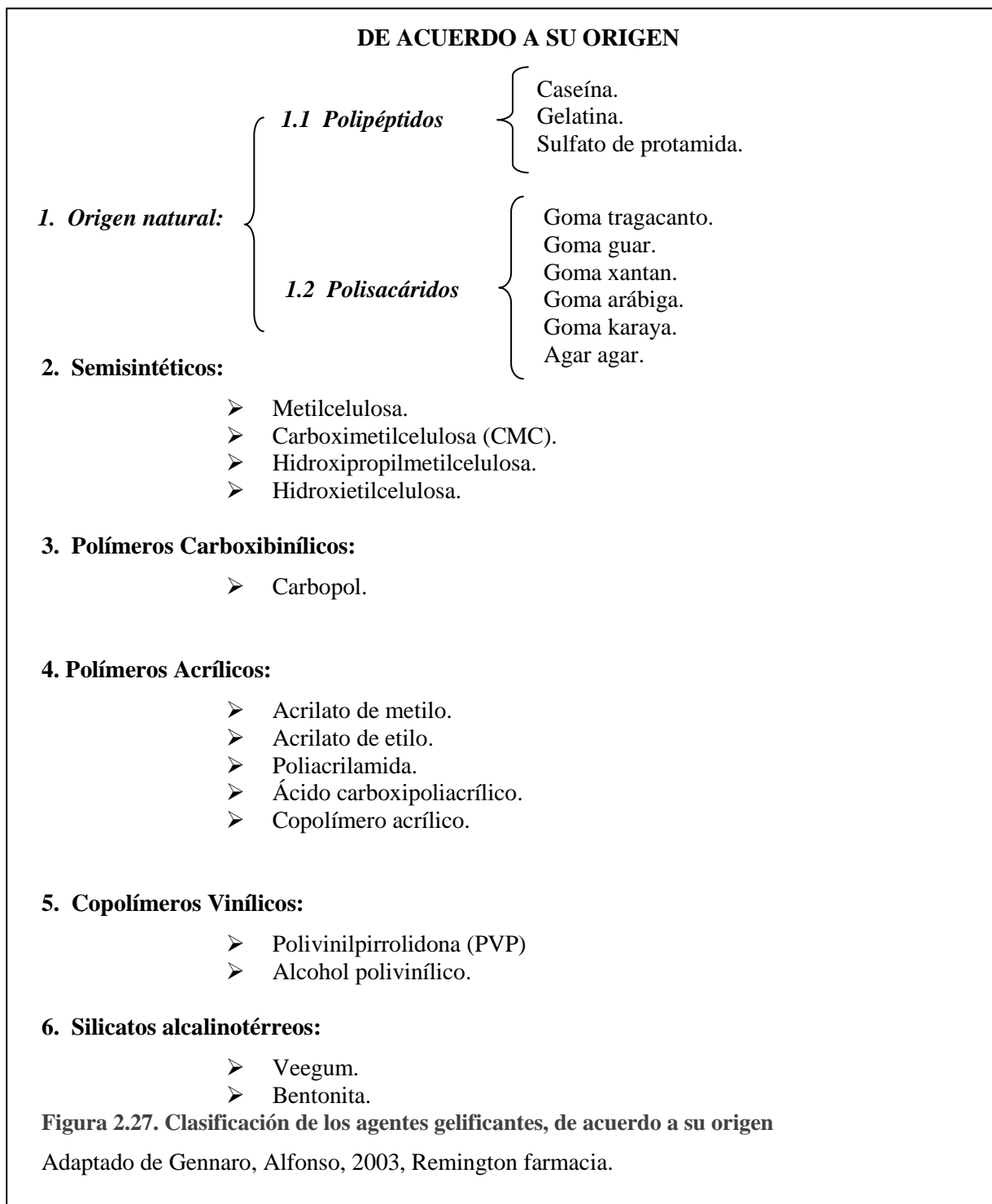
**Nota:** Adaptado de CONASA, 2010, Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos

## Excipientes.

### Agentes gelificantes.

#### Principales agentes gelificantes

Los agentes gelificantes se clasifican de acuerdo a su origen y la carga que poseen, como se muestra en las figuras 2.27 y 2.28 respectivamente.



## SEGÚN SU CARGA

### 1. No iónicos:

- Derivados de la celulosa.
- Óxidos de polietileno.
- Alcohol polivinílico.

### 2. Aniónicos:

- Goma tragacanto.
- Goma arábica.
- Carbopol.
- Polímeros carboxilados.

**Figura 2.28. Clasificación de los agentes gelificantes, según su carga**

Adaptado de Gennaro, Alfonso, 2003, Remington farmacia.

## Agentes gelificantes utilizados.

### • Carbopol.

**Descripción.** Es un polímero sintético de alto peso molecular y enlaces cruzados de ácido acrílico; contiene de 56% a 68% de grupos de ácido carboxílico, es un polvo blanco esponjoso con un leve olor característico, higroscópico y ligeramente ácido. (Budavari, 1989, pág. 1198)

**Nombre químico.** Carboximetileno.

**Nombre genérico.** Carbomero.

**Solubilidad.** Soluble en agua, alcohol y glicerina.

**Usos.** Se emplea como agente espesante de suspensiones, dispersante y emulsionante para productos farmacéuticos, cosméticos, ceras, pinturas y otros productos industriales.

### • Carboximetilcelulosa.

**Descripción.** Polvo granulado o fibroso, blanco ligeramente amarillento o grisáceo, ligeramente higroscópico, inodoro e insípido. (Budavari, 1989, pág. 1185)

**Nombre químico.** Sal de sodio del éter carboximetílico de celulosa.

**Fórmula molecular.**  $C_6H_7O_2(OR_1)(OR_2)(OR_3)$

**Nombre genérico.** Carboximetilcelulosa, CMC, Goma de celulosa, CMC sódica

**Solubilidad.** La solubilidad es igualmente buena en agua caliente o fría dando lugar a soluciones coloidales, es insoluble en alcohol y en la mayoría de los otros solventes orgánicos.

**Usos.** Posee diversos usos, principalmente como agente espesante, pero también como producto de relleno, fibra dietética, agente antigrumoso y emulsificante.

- **Goma xantan**

**Descripción.** Polvo de color blanco o blanco amarillento, que fluye libremente.(1999, págs. 1375 - 1376)

**Nombre genérico.**Goma Xantan.

**Solubilidad.**Soluble en agua dando una solución de alta viscosidad, prácticamente insoluble en solventes orgánicos

**Usos.** En la industria farmacéutica la goma xantan se usa para mantener en suspensión a los antibióticos u otros fármacos y para lograr formulaciones de dosificación uniforme o estabilizar cremas conteniendo fármacos.

**Agente neutralizante: Trietanolamina (T.E.A).**

**Descripción.**Es un líquido incoloro a amarillo pálido, viscoso, higroscópico con un ligero olor a amoníaco, la solución acuosa de trietanolamina es muy alcalina ya que es una base fuerte y se combina fácilmente con ácidos débiles para formar sales.(Budavari, 1989, pág. 1722 )

**Nombres químicos.** 2,2',2''- nitrilotris-etanol. 2,2',2''- nitrilotrietanol.

**Formula molecular.**  $N(C_2H_4OH)_3$

**Composición elemental.**C: 48.30%; H: 10.13%; O: 32.17%; N: 9.39%

**Peso molecular.**149.19 g/mol.

**Solubilidad.**Miscible en agua o alcohol. Soluble en cloroformo, ligeramente soluble en éter o benceno.

**Densidad.**1.120 – 1.128 g/ml

**Punto de fusión.** 21°C

**Viscosidad.**A 25°C tiene una viscosidad de 590.5 cP.

**Usos.**Se lo utiliza como intermediario en la manufactura de tensioactivos, herbicidas, especialidades textiles, ceras y pulimentos; además se utiliza en la preparación de emulsiones de aceites vegetales, parafinas y ceras.

Incrementa la penetración de líquidos orgánicos en madera y papel.

**Agentes conservantes.**

- **Metilparabeno**

**Descripción.** Es un polvo cristalino en forma de pequeñas agujas de color blanco.(Budavari, 1989, pág. 1307)

**Nombres químicos.** Acido 4-hidroxibenzoico metil éster. Metil p-hidroxi-benzoato.

**Formula molecular.**  $C_8H_8O_3$

**Composición elemental.**C: 63.15%; H: 5.30%; O: 31.55%.

**Peso molecular.**152.15 g/mol.

**Solubilidad.**Ligeramente soluble en agua, muy soluble en alcohol, éter o acetona.

**Punto de fusión.**131°C

**Usos.**Se emplea como preservante de alimentos, bebidas, cosméticos y productos farmacéuticos.

- **Propilparabeno.**

**Descripción.**Es un polvo cristalino de color blanco.(Budavari, 1989, pág. 1406)

**Nombres químicos.**Acido 4-hidroxibenzoico propil éster. Propil p-hidroxi-benzoato.

**Formula molecular.** C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>

**Composición elemental.**C: 66.65%; H: 6.71%; O: 26.64%.

**Peso molecular.** 180.20 g/mol.

**Solubilidad.**Prácticamente es insoluble en agua fría, ligeramente soluble en agua caliente, muy soluble en alcohol y éter.

**Punto de fusión.**96 – 97°C

**Usos.** Se emplea como preservante de alimentos, bebidas, cosméticos y productos farmacéuticos.

En combinación el metilparabeno y propilparabeno en concentraciones especificadas (0.18% y 0.02%), se consigue un efecto preservante mayor en relación a su empleo de forma particular.

**Agente antioxidante: Edetato disódico (EDTA)**

**Descripción.** Es un polvo cristalino de color blanco.(Budavari, 1989, pág. 1496)

**Nombres químicos.** Acido etilendiaminotetracéticodisódico. N,N'-1,2-etanodibis[ N-(carboximetil)-glicina].

**Formula molecular.** C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>Na<sub>2</sub>O<sub>8</sub>

**Composición elemental.** C: 35.72%; H: 4.20%; N: 8.33%; Na: 13.68% O: 38.07%.

**Peso molecular.** 336.21 g/mol.

**Solubilidad.** Soluble en agua

**Punto de fusión.**252°C

**Usos.**Se utiliza como agente antioxidante en alimentos, productos cosméticos, farmacéuticos y otros debido a su facilidad para formar quelatos con los iones que se encuentren libres en el medio.

**Vehículo principal: agua destilada**

**Descripción.**Líquido incoloro, inoloro e insípido.

**Nombres químicos.** Agua destilada.

**Formula molecular.**H<sub>2</sub>O.

**Peso molecular.**18.02 g/mol.

**Miscibilidad.** Etanol principalmente.

**Punto de ebullición.**100°C.

**pH.** 5.0 - 6.5.

**Usos.** Para usos de laboratorio, análisis, investigación y química.

#### **Vehículo secundario: Propilenglicol**

**Descripción.** Es un líquido, incoloro, viscoso de sabor ligeramente acre y prácticamente inodoro.

Es un inhibidor de la fermentación y del crecimiento de mohos.(Budavari, 1989, pág. 1210)

**Nombres químicos.**1,2-propanediol. 1,2-propanodiol. 1,2-dihidroxipropano, metilglicol.

**Fórmula molecular.** $C_3H_8O_2$

**Composición elemental.**C: 47.35%; H: 10.60%; O: 42.05%

**Peso molecular.** 76.10 g/mol.

**Solubilidad.**Miscible en agua, alcohol, acetona y cloroformo. Soluble en éter. Inmiscible con aceites fijos.

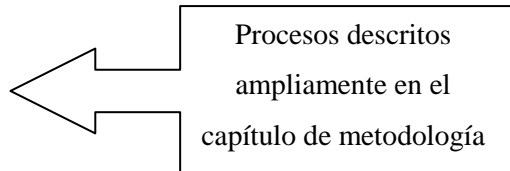
**Densidad.**1.035- 1.037 g/ml

**Usos.**Se lo emplea como disolvente, conservador y humectante. Puede sustituir al etilenglicol y a la glicerina. En la industria alimenticia se lo utiliza como emulsificante. Es un inhibidor del crecimiento de moho y de la fermentación.

#### **2.2.13 Método de manufactura**

El método de manufactura se encuentra constituido por dos procesos:(Aulton. E, 2004)

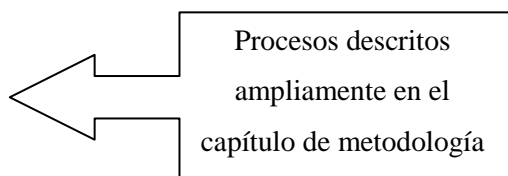
- Pre-formulación
- Formulación final.



#### **2.2.14 Control de calidad**

El proceso de control de calidad se divide en dos sub-controles:

- Control de calidad de la materia prima.
- Control de calidad en producto terminado.



#### **2.2.15 Estabilidad de los medicamentos**

##### **Definición**

“La estabilidad de un producto farmacéutico puede definirse como la capacidad de una formulación particular, en un sistema de envase/cierre específico, para mantenerse dentro de sus especificaciones físicas, químicas, microbiológicas, terapéuticas y toxicológicas, las cuales aseguran su identidad, potencia, calidad y pureza.”(Martinez.S, 2004)

## **Tipos de inestabilidad**

- **Inestabilidad química**

El principio activo o sus excipientes pueden degradarse dando como resultado sustancias que no presentan acción farmacológica y se reduce su estabilidad. (Banker, 2006)

- **Inestabilidad física**

Pueden alterarse algunas propiedades físicas originales como; apariencia, uniformidad, disolución, color, forma farmacéutica, aparición de precipitados, formación de sedimentos, dureza, variación de la viscosidad, etc.

- **Inestabilidad microbiológica**

Puede afectarse la esterilidad o la resistencia al crecimiento bacteriano; además algunos microorganismos liberan toxinas o sustancias tóxicas que pueden dar problemas en la eficacia terapéutica, farmacéutica y propiedades organolépticas.

## **Factores que afectan la estabilidad de los medicamentos**

Los medicamentos son compuestos químicos altamente susceptibles y vulnerables a los factores ambientales o cambios en las condiciones de almacenamiento, los cuales provocan la ruptura de las uniones químicas modificando o alterando la estructura produciendo la degradación y descomposición de un medicamento. (Mampaso, 1993)

La temperatura y humedad son factores determinantes en la obtención de una estabilidad óptima de un medicamento.

- **Temperatura**

Al aumentar la temperatura aumenta también la velocidad de las reacciones químicas, es decir, el aumento de la temperatura produce un marcado aumento de la velocidad de reacción, aproximadamente un aumento de 10°C puede aumentar la velocidad de las reacciones de degradación al doble o triple.

- **Humedad**

Facilita el crecimiento de microorganismos, favorecen la hidrólisis de los principios activos, produce reacciones químicas de oxidación de los componentes de los medicamentos y deterioro de la forma farmacéutica del producto como ablandamiento y cambio de color (tabletas).

- **Incompatibilidades**

Las incompatibilidades generalmente son entre principio activo y excipiente, aunque también se pueden producir entre principio activo, excipientes y el material del envase, la consecuencia de estas incompatibilidades son; la degradación del principio activo o el cambio en el aspecto de un producto.



- **Oxígeno y otros gases**

**Oxígeno-aire.-** La descomposición por efecto del oxígeno es un caso común en los productos de uso farmacéutico. Estas reacciones son producidas por la presencia de radicales libres o de oxígeno en estado molecular.

**Dióxido de carbono.-** Puede dar lugar a cambios en el pH de las soluciones, pudiendo producir la precipitación de algún compuesto, así como inducir la formación de carbonatos insolubles.

- **Luz**

Este factor es una gran amenaza para aquellos compuestos que sufran foto-degradación, algunos materiales pueden experimentar cambios en su coloración: amarillamiento, pérdida de brillo o intensidad de color, etc. Para evitar esto, se utilizan materiales opacos o resistentes a las radiaciones, tanto en el acondicionamiento primario como en el secundario

- **Envase comercial**

Un envase farmacéutico es un dispositivo que contiene la droga, por lo tanto el envase no debe interactuar física o químicamente con la fórmula de modo de alterar la potencia, calidad o pureza del contenido más allá de los límites permisibles. De un modo muy general, las principales funciones de los envases de los medicamentos consisten en proporcionar la adecuada presentación, protección, identificación, correcta dosificación y administración del producto farmacéutico que contienen, así como la información necesaria para llevar a cabo su correcto uso.

### **Mecanismos que alteran la estabilidad del fármaco**

- **Hidrólisis**

Este mecanismo de degradación involucra la descomposición del principio activo por una reacción con el solvente presente, en muchos casos el solvente es agua pero pueden estar presentes co-solventes como el alcohol etílico o el propilenglicol.(Banker, 2006)

- **Oxidación**

Las reacciones de oxidación son algunas de las vías importantes para producir inestabilidad en los fármacos, generalmente el oxígeno atmosférico es el responsable de estas reacciones conocidas como autooxidación.

- **Fotólisis**

La luz del sol o la de iluminación artificial puede ser responsable de la degradación de algunas moléculas de fármacos, estas son reacciones que se asocian comúnmente a las de oxidación, ya que la luz se considera el iniciador.

## 2.2. 16 Estudios de estabilidad

Los estudios de estabilidad son ensayos que se realizan a los medicamentos, con el fin de determinar el periodo de vida útil y las condiciones de almacenamiento adecuadas para que el fármaco mantenga sus características físicas, químicas y microbiológicas dentro de los límites especificados.

Además un estudio de estabilidad analiza el medicamento bajo la influencia de condiciones ambientales normales y extremas de temperatura, luz y humedad.

Existen dos tipos de estudios de estabilidad;

- Estudios normales o de envejecimiento natural.
- Estudios acelerados o de envejecimiento acelerado.

### Estudio normal

Para un estudio de envejecimiento natural se somete las muestras del medicamento a condiciones normales de almacenamiento, evitando variaciones ambientales excesivas y se determina periódicamente la degradación del principio activo.

La principal desventaja es el tiempo que se requiere para completar la prueba.

La obtención de datos más confiables es la más importante de las ventajas.

### Estudio acelerado

“Los estudios de estabilidad acelerada son estudios destinados a aumentar la velocidad de degradación química y la modificación física de una sustancia y/o alteraciones de características de la forma farmacéutica, usando condiciones forzadas de almacenamiento con el propósito de monitorear las reacciones de degradación, a prever el plazo de validez en las condiciones normales de almacenamiento”.(Martínez.S, 2004)

El estudio de estabilidad debe realizarse considerando el mercado para el cual está destinado el producto y las zonas climáticas en que será utilizado. Para fines de estudios mundiales son reconocidas 4 zonas climáticas:

**Tabla 2.6. Zonas climáticas para los estudios de estabilidad.**

<b>Zona Climática</b>	<b>Definición</b>	<b>Condición de almacenamiento</b>	<b>Condiciones forzadas</b>
I	Templada	21°C - 45 % HR	40°C – 75 % HR - 3 meses
II	Subtropical con posible humedad elevada	25°C - 60 % HR	40°C – 75 % HR - 3 meses
III	Caliente / Seca	30°C - 35 % HR	40°C – 75 % HR - 6 meses o 50°C – 90 % HR - 3 meses
IV	Caliente / Húmeda	30°C - 70 % HR	40°C – 75 % HR - 6 meses o 50°C – 90 % HR - 3 meses

### 2.2.17 Método de Arrhenius

El método de Arrhenius se basa en una reacción química en donde las moléculas que se encuentran sobre un determinado nivel de energía (energía de activación) son las que intervienen en la reacción y la magnitud va a variar de una reacción a otra o de la naturaleza del proceso así como el número de moléculas activadas varía de acuerdo a la reacción

$$K = A e^{-E/RT}$$

$$\ln K = \ln A - \frac{E}{R} \times \frac{1}{T}$$

Dónde:

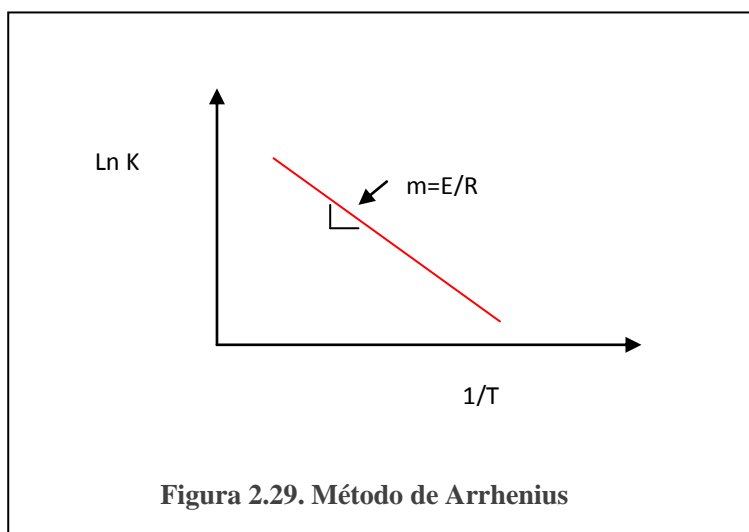
A= Factor de frecuencia del choque de las moléculas (factor de Arrhenius)

K = Constante de velocidad

E = Energía de activación (cal/mol)

R = Constante de los gases

T = Temperatura en grados absolutos



### Periodo de vida útil

Tiempo que transcurre a partir de la elaboración del medicamento, hasta que el mismo ya no cumple con las especificaciones señaladas en la farmacopea de uso oficial.

### 3 CAPITULO III

## METODOLOGÍA

### 3.1 Tipo de investigación

Se diseñó y formuló un gel de uso tópico empleando como principio activo metronidazol a una concentración del 1.5%, por lo tanto fue una investigación:

Experimental.- Porque a los lotes con los diferentes agentes gelificantes Carbopol, Carboximetilcelulosa (C.M.C), Goma xantan, se los estudió bajo las mismas condiciones experimentales.

Analítica.- Porque se estableció la comparación estadística entre los tratamientos en estudio.

### 3.2 Población y muestra: universo de estudio

#### 3.2.1 Población: Universo de estudio

En la investigación se trabajó con 3 formulaciones de metronidazol al 1.5% correspondientes a los lotes pilotos del producto.

#### 3.2.2 Muestra: Universo de estudio

En la investigación se trabajó con 3 agentes gelificantes Carbopol, Carboximetilcelulosa (C.M.C), Goma xantan, en los cuales se estudió a toda la población involucrada.

### 3.3 Diseño experimental

En la investigación del diseño y formulación de un gel de uso tópico empleando como principio activo metronidazol a una concentración del 1.5%. Se aplicó un arreglo factorial A x B x C dispuesto en un diseño de bloques completamente al azar.

La investigación es factorial ya que se evalúan tres variables independientes y los resultados obtenidos en la investigación corresponden a tres lotes de gel elaborados bajo condiciones similares, los que se constituyen en tres grupos de comparación equivalentes.

Con los resultados obtenidos de las variables independientes se realizó el análisis de varianza (ADEVA). Las variables se describen a continuación.

### 3.4 Variables

VARIABLES INDEPENDIENTES		VARIABLES DEPENDIENTES
A1	Gel de metronidazol, con carbopol.	pH
A2	Gel de metronidazol, con carboximetilcelulosa.	Viscosidad
A3	Gel de metronidazol, con goma xantan.	Concentración de principio activo

### **3.5 Técnicas e instrumentos analíticos**

#### **3.5.1 Materias primas**

Las materias primas empleadas en la elaboración del gel.

- |                                |                     |
|--------------------------------|---------------------|
| 1. Metronidazol.               | 6. Metil pararabeno |
| 2. Carbopol.                   | 7. Propil parabeno  |
| 3. Trietanolamina.             | 8. EDTA.            |
| 4. Carboximetilcelulosa (CMC). | 9. Agua destilada.  |
| 5. Goma Xantan.                | 10. Propilenglicol  |

#### **3.5.2 Equipos y materiales.**

Los equipos y materiales empleados en la investigación fueron:

- |                                  |                           |
|----------------------------------|---------------------------|
| 1. Balanza analítica             | 8. Vaso de precipitación. |
| 2. Balanza granataria            | 9. Varilla de agitación.  |
| 3. Potenciómetro.                | 10. Espátula.             |
| 4. Espectrofotómetro UV          | 11. Termómetro.           |
| 5. Espectrofotómetro infrarrojo. | 12. Balones aforados.     |
| 6. Viscosímetro de Brookfield.   | 13. Pipetas volumétricas. |
| 7. Estufa climática.             | 14. Cocineta.             |

### **3.6 Método de manufactura.**

El método de manufactura se encuentra constituido por dos procesos:

- 1) Pre-formulación.
- 2) Formulación.

#### **3.6.1 Pre-formulación.**

En la etapa de pre-formulación se determinó la concentración de cada agente gelificante que se muestran en las siguientes tablas 3.1, 3.2 y 3.3:

## Agente gelificante # 1

**Tabla 3.1. Pre-formulación con el agente gelificante # 1.**

Agente gelificante	Concentración trietanolamina	Concentración (Porcentaje)	Resultados	Gel + Principio activo (p.a)
<b>Carbopol</b>	1 %	0.5	Gel transparente pero demasiado fluido	No se adicionó p.a, porque la consistencia no es apropiada
		0.6	Gel transparente pero demasiado fluido	No se adicionó p.a, porque la consistencia no es apropiada
		0.7	Gel transparente medianamente fluido	No se adicionó p.a, porque la consistencia no es apropiada
		0.8	Gel transparente pero parcialmente fluido	No se adicionó p.a, porque la consistencia no es apropiada
		0.9	Gel transparente de buena consistencia, pero pegajoso	Gel ligeramente amarillo, pero de consistencia levemente fluida
		1*	Gel transparente de consistencia. No es pegajoso	Gel ligeramente amarillo, pero de buena consistencia. No es pegajoso

**Nota:** Al añadir trietanolamina (T.E.A) el gel empieza a tornarse transparente y su consistencia mejora notablemente. Esto es debido a que la T.E.A es una base fuerte y neutraliza el pH, tendiendo a neutro. Por lo tanto esto es una gelificación por neutralización.

La concentración seleccionada para elaborar la formula unitaria y de manufactura fue 1%.

**Agente gelificante # 2.**

**Tabla 3.2. Pre-formulación con el agente gelificante # 2.**

Agente gelificante	Concentración (Porcentaje)	Resultados	Gel + Principio activo (p.a)
<b>Carboximetilcelulosa. (C.M.C)</b>	1.5	Gel blanco pero, de consistencia fluida	No se adicionó p.a, porque la consistencia no es apropiada
	1.6	Gel blanco pero, de consistencia fluida	No se adicionó p.a, porque la consistencia no es apropiada
	1.7	Gel blanco de buena consistencia	Gel ligeramente amarillo, pero de consistencia fluida
	1.8	Gel transparente de buena consistencia	Gel ligeramente amarillo, pero de consistencia fluida
	1.9	Gel transparente de buena consistencia, pero pegajoso	Gel ligeramente amarillo, de consistencia parcialmente fluida y pegajosa
	2	Gel blanco de buena consistencia. No es pegajoso	Gel ligeramente amarillo de buena consistencia. No es pegajoso.
	3*	Gel blanco de buena consistencia. No es pegajoso	Gel ligeramente amarillo de buena consistencia. No es pegajoso.

**Nota:** En la formulación definitiva se trabajó con una concentración de carboximetilcelulosa al 3%, debido a que al preparar el gel para la fórmula de manufactura se tuvo que reformular y modificar la concentración de carboximetilcelulosa, porque se realizó un cambio de materia prima.

### Agente gelificante # 3.

**Tabla 3.3. Pre-formulación con el agente gelificante # 3.**

Agente gelificante	Concentración (Porcentaje)	Resultados	Gel + Principio activo (p.a)
<b>Goma Xantan</b>	1.2	Gel blanquecino, pero demasiado fluido	No se adicionó p.a, porque la consistencia no es apropiada
	1.3	Gel blanquecino pero demasiado fluido	No se adicionó p.a, porque la consistencia no es apropiada
	1.4	Gel blanquecino de buena consistencia, pero pegajoso	No se adicionó p.a, porque la consistencia no es apropiada
	1.5*	Gel blanquecino de buena consistencia, pero pegajoso	Gel ligeramente amarillo de buena consistencia. No es pegajoso.
	1.7	Gel blanquecino de buena consistencia, pero ligeramente	Gel ligeramente amarillo demasiado viscoso. Muy pegajoso
	1.8	Gel transparente de consistencia. No es pegajoso	Gel ligeramente amarillo demasiado viscoso. Formación de una masa.

**Nota:** La gelificación con Goma Xantan, depende directamente de la concentración empleada de la misma. La concentración seleccionada para elaborar la formula unitaria y de manufactura fue 1.5%.



### 3.6.2 Formulaci3n final

En esta etapa se realiz3 la identificaci3n del principio activo (metronidazol), debido a que una vez determinadas las concentraciones de los agentes gelificantes en la fase de pre-formulaci3n se procede a establecer las formulas de unitaria y de manufactura de las formulaciones de gel de metronidazol al 1.5%; en donde la formulaci3n N° 1 est3 constituida por carbopol, la N° 2 por carboximetilcelulosa y la N°3 por goma xantan; los dem3s constituyentes de las formulaciones son los mismos y en igual concentraci3n, en la tabla 3.4 se denota la simbolog3a de los lotes empleada.

**Tabla 3.4. Simbolog3a de los lotes.**

LOTE	AGENTE GELIFICANTE	SIMBOLOG3A	SIMBOLOG3A
<b>Lote N°1</b>	Carbopol	GMCAR01	Gel Metronidazol Carbopol 01
<b>Lote N°2</b>	Carboximetilcelulosa	GMCMC01	Gel Metronidazol Carboximetilcelulosa 01
<b>Lote N°3</b>	Goma Xantan	GMGX01	Gel Metronidazol Goma Xantan 01

#### Formulaci3n N° 1

<b>Formula Farmac3utica:</b>	
<i>Cada 100 g contiene</i>	
<i>Metronidazol base.....</i>	<i>1.5 g</i>
<i>Veh3culo c.s.p .....</i>	<i>100g</i>

**Tabla 3.5. F3rmula unitaria y de manufactura de la formulaci3n N° 1**

FUNCI3N	MATERIA PRIMA	CANTIDAD		CANTIDAD	
		Porcentaje	Unidades	Unidades	POR LOTE
Principio activo	Metronidazol	1.5	1.5	g	13.5 g
Agente gelificante	Carbopol	1	1	g	9 g
Neutralizante	Trietanolamina	0.5	0.5	g	4.5 g
Conservantes	Metilparabeno	0.18	0.18	g	1.62 g
	Propilparabeno	0.02	0.02	g	0.18 g
Agente antioxidante	EDTA	0.1	0.1	g	0.9 g
Veh3culo secundario	Propilenglicol	15	15	g	135 g
Veh3culo principal	Agua destilada	c.s.p	100	g	900 g

## PROCEDIMIENTO DE MANUFACTURA

- 1) Pesar las materias primas.
- 2) Disolver en el agua destilada caliente el carbopol y el EDTA.
- 3) Disolver en el propilenglicol el metronidazol y los parabenos.
- 4) Calentar aproximadamente 30 °C, con el fin de disolver el principio activo.
- 5) Una vez que las fases se encuentran a una temperatura de 25°C, incorporar paulatinamente la solución que contiene el principio activo a la fase que contiene el agente gelificante.
- 6) Agitar fuertemente la mezcla y adicionar la trietanolamina gota a gota hasta completar 0.5% (3- 4 gotas).
- 7) Dejar enfriar la mezcla a temperatura ambiente.
- 8) Proceder a envasar en los tubos colapsibles y sellar los mismos.

## Formulación N° 2

<b>Formula Farmacéutica:</b>	
<i>Cada 100 g contiene</i>	
<i>Metronidazol base.....</i>	<i>1.5 g</i>
<i>Vehículo c.s.p .....</i>	<i>100g</i>

**Tabla 3.6. Fórmula unitaria y de manufactura de la formulación N° 2**

FUNCIÓN	MATERIA PRIMA	CANTIDAD UNITARIA		CANTIDAD POR LOTE	
		Porcentaje	Unidades	Unidades	
<b>Principio activo</b>	Metronidazol	1.5	1.5 g	13.5	g
<b>Agente gelificante</b>	C.M.C	3	3 g	27	g
<b>Conservantes</b>	Metilparabeno	0.18	0.18 g	1.62	g
	Propilparabeno	0.02	0.02 g	0.18	g
<b>Agente antioxidante</b>	EDTA	0.1	0.1 g	0.9	g
<b>Vehículo secundario</b>	Propilenglicol	15	15 g	135	g
<b>Vehículo principal</b>	Agua destilada	c.s.p	100 g	900	g

**Nota:** C.M.C = Carboximetilcelulosa.

## PROCEDIMIENTO DE MANUFACTURA.

- 1) Pesar las materias primas.
- 2) Disolver en el agua destilada caliente la carboximetilcelulosa y el EDTA.
- 3) Disolver en el propilenglicol el metronidazol y los parabenos.
- 4) Calentar aproximadamente 30 °C, con el fin de disolver el principio activo.
- 5) Una vez que las fases se encuentran a una temperatura de 25°C, incorporar paulatinamente la solución que contiene el principio activo a la fase que contiene el agente gelificante.
- 6) Dejar enfriar la mezcla a temperatura ambiente.
- 7) Proceder a envasar en los tubos colapsibles y sellar los mismos.

### \* NOTA:

En la formulación con el agente gelificante carboximetilcelulosa, se procedió a realizar una reformulación de la misma, debido a que se realizó un cambio de materia prima.

### Formulación N° 3

**Formula Farmacéutica:**  
*Cada 100 g contiene*  
Metronidazol base..... 1.5 g  
Vehículo c.s.p ..... 100g

**Tabla 3.7. Fórmula unitaria y de manufactura de la formulación N° 3**

FUNCIÓN	MATERIA PRIMA		CANTIDAD UNITARIA		CANTIDAD POR LOTE	
		Porcentaje		Unidades		Unidades
Principio activo	Metronidazol	1.5	1.5	g	13.5	g
Agente gelificante	Goma xantan	1.5	1.5	g	13.5	g
Conservantes	Metilparabeno	0.18	0.18	g	1.62	g
	Propilparabeno	0.02	0.02	g	0.18	g
Agente antioxidante	EDTA	0.1	0.1	g	0.9	g
Vehículo secundario	Propilenglicol	15	15	g	135	g
Vehículo principal	Agua destilada	c.s.p	100	g	900	g

## **PROCEDIMIENTO DE MANUFACTURA**

- 1) Pesar las materias primas.
- 2) Disolver en el agua destilada caliente la goma xantan y el EDTA.
- 3) Disolver en el propilenglicol el metronidazol y los parabenos.
- 4) Calentar aproximadamente a 30 °C, con el fin de disolver el principio activo.
- 5) Una vez que las fases se encuentran a una temperatura de 25°C, incorporar paulatinamente la solución que contiene el principio activo a la fase que contiene el agente gelificante.
- 6) Dejar enfriar la mezcla a temperatura ambiente.
- 7) Proceder a envasar en los tubos colapsibles y sellar los mismos.

### **3.7. Control de calidad del producto terminado.**

#### **3.7.1 Ensayos organolépticos**

En estos ensayos como su nombre lo indica los controles son mediante los órganos de los sentidos (color, olor, aspecto).

##### **Color**

Consiste en examinar visualmente el gel y observar si la coloración es uniforme

##### **Olor**

Se realiza en forma directa llevando hacia la nariz el gel e identificar el olor.

##### **Aspecto**

Se lo realizar en forma visual, apreciando si hay partículas extrañas; se debe observar uniformidad y homogeneidad.

### 3.7.2 Ensayos físicos

#### pH

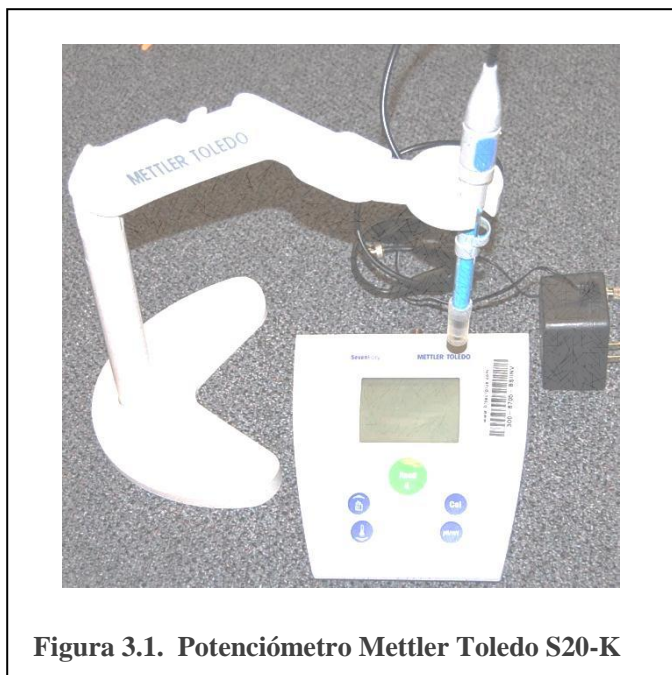


Figura 3.1. Potenciómetro Mettler Toledo S20-K

- Encender el equipo que se muestra en la figura 3.1
- Seleccionar en el menú:

Lectura

Calibración

- Sacar el electrodo de la solución de KCl 3M, lavar y secar.
- Colocar la solución buffer 4.1
- Enjuagar el electrodo y secar
- Colocar el electrodo en la solución de 6.8.
- Lavar el electrodo, secar y colocarlo en la muestra.
- Apuntar la lectura del pH de la muestra.

#### Estándares de referencia USP 32, para pH

- El pH aparente, determinado potenciométricamente, es de 4,0 a 6,5.

#### NOTA:

Las mediciones tanto de la muestra como de los estándares, se deben realizar a  $25^{\circ}\text{C} \pm 0.2^{\circ}\text{C}$  (Convention, 2009)

## Viscosidad



**Figura 3.2. Viscosímetro de Brookfield RVDV-II PRO**

- Equipo; Viscosímetro de Brookfield, que se muestra en la figura 3.2.
- Encender el equipo previamente nivelado.
- Seleccionar el spindel adecuado en función de la viscosidad aparente de la sustancia.
- A mayor viscosidad se selecciona un spindel de menor número.
- Colocar el spindel en el eje del equipo.
- Colocar la muestra en un vaso de precipitación, hasta lograr cubrir el spindel.
- Presionar el botón de “START”.
- Si la lectura sobrepasa el 10%, es válida.
- Apuntar la lectura.

## Reología



**Figura 3.3. Reómetro Malvern R-O**

- Equipo; Reómetro (figura 3.3) de geometría plana.
- Encender el CPU y el monitor, que se encuentran conectados al equipo.
- Abrir el programa que permite la aplicación del software del equipo.
- Limpiar el porta-muestra con alcohol.
- Colocar aproximadamente 1 gramo de muestra y distribuir uniformemente.
- Graduar el esfuerzo cortante.
- Automáticamente se obtienen las lecturas y las gráficas del módulo viscoso y módulo elástico vs. Frecuencia.
- Se procede a realizar la interpretación del gráfico obtenido.

### 3.7.3 Ensayos químicos

#### Identificación del principio activo

##### Absorción infrarroja



**Figura 3.4. Espectrofotómetro infrarrojo Shimadzu 8400 S**

#### **Materiales y Reactivos**

- Encender el equipo que se muestra en la figura 3.4
- Estándar Metronidazol base
- Muestra de Metronidazol materia prima
- Lamina de poliestireno.

El equipo es un espectrofotómetro infrarrojo de transformada de Fourier en el cual no es necesario preparar muestras para obtener los espectros, sino que colocamos la muestra directamente en un dispositivo llamado miracle, luego hacemos correr la radiación infrarroja a una longitud de onda entre 670 – 4000  $\text{cm}^{-1}$  y comparar los espectros del estándar con el de la materia prima.

## Valoración del principio activo

### Titulación por el método espectrofotométrico



Figura 3.5. Espectrofotómetro UV-VIS1203 SHIMADZU

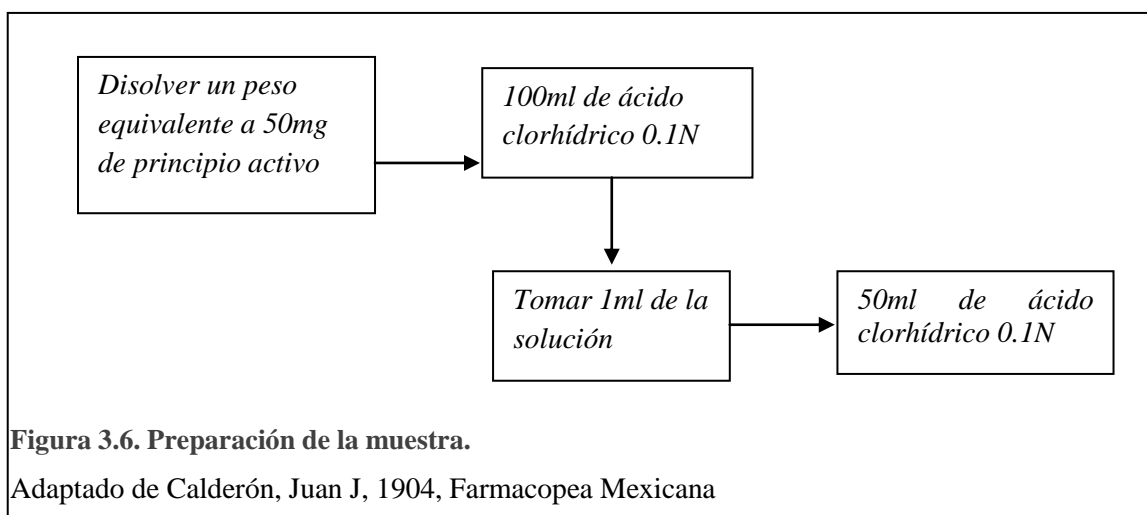
#### Procedimiento.

Método basado en la monografía de la USP. United Pharmacopeia N° 26;(Convention, 2009, pág. 1076)

Encender el equipo que se muestra en la figura 3.5

- **Preparación de la muestra**

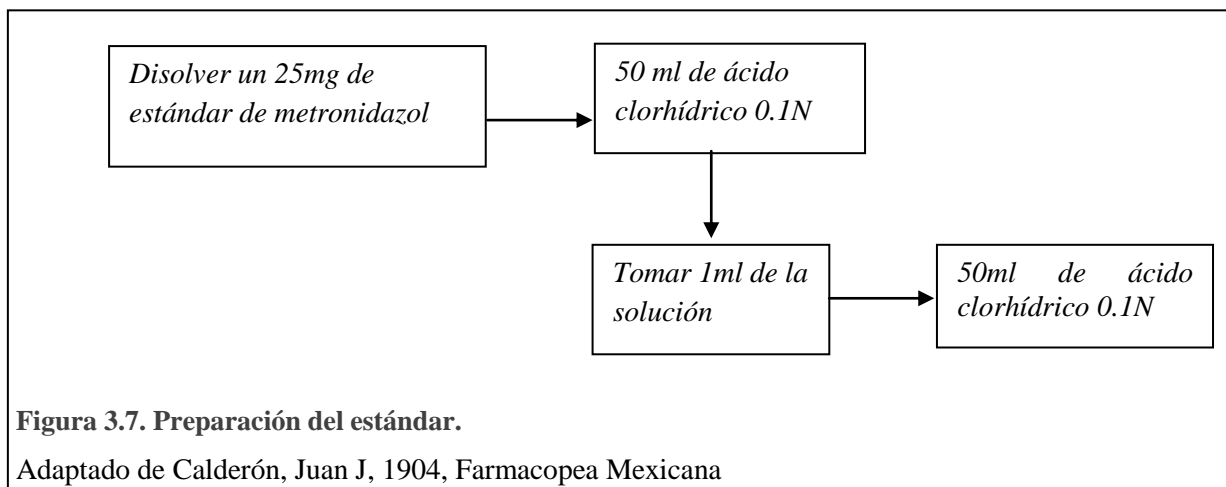
Procedimiento descrito en la figura 3.6





- **Preparación del estándar.**

Procedimiento descrito en la figura 3.7



Leer las soluciones a una longitud de onda de 278nm.

Apuntar las lecturas obtenidas.

### 3.7.4 Control microbiológico

Métodos basados en la monografía de la USP. United Pharmacopeia N° 32. Los mismos que se encuentran descritos en los figuras 3.8, 3.9 y 3.10 respectivamente.(Convention, 2009, pág. 1086)

### Criterios de aceptación para la calidad microbiológica de formas farmacéuticas no estériles

**Tabla 3.8. Criterios de aceptación para la calidad microbiológica de formas farmacéuticas no estériles.**

#### FORMAS FARMACÉUTICAS DE USO CUTÁNEO

PARÁMETRO	LÍMITE PERMITIDO
Recuento total de microorganismos aerobios	$10^2$ ufc/g
Recuento total combinado de hongos filamentosos y levaduras	$10^1$ ufc/g
Staphylococcus aureus	Ausencia
Pseudomona aeruginosa	Ausencia

**Nota:** Dónde: **ufc:** Unidades formadoras de colonia

### Recuento total de microorganismos aerobios.

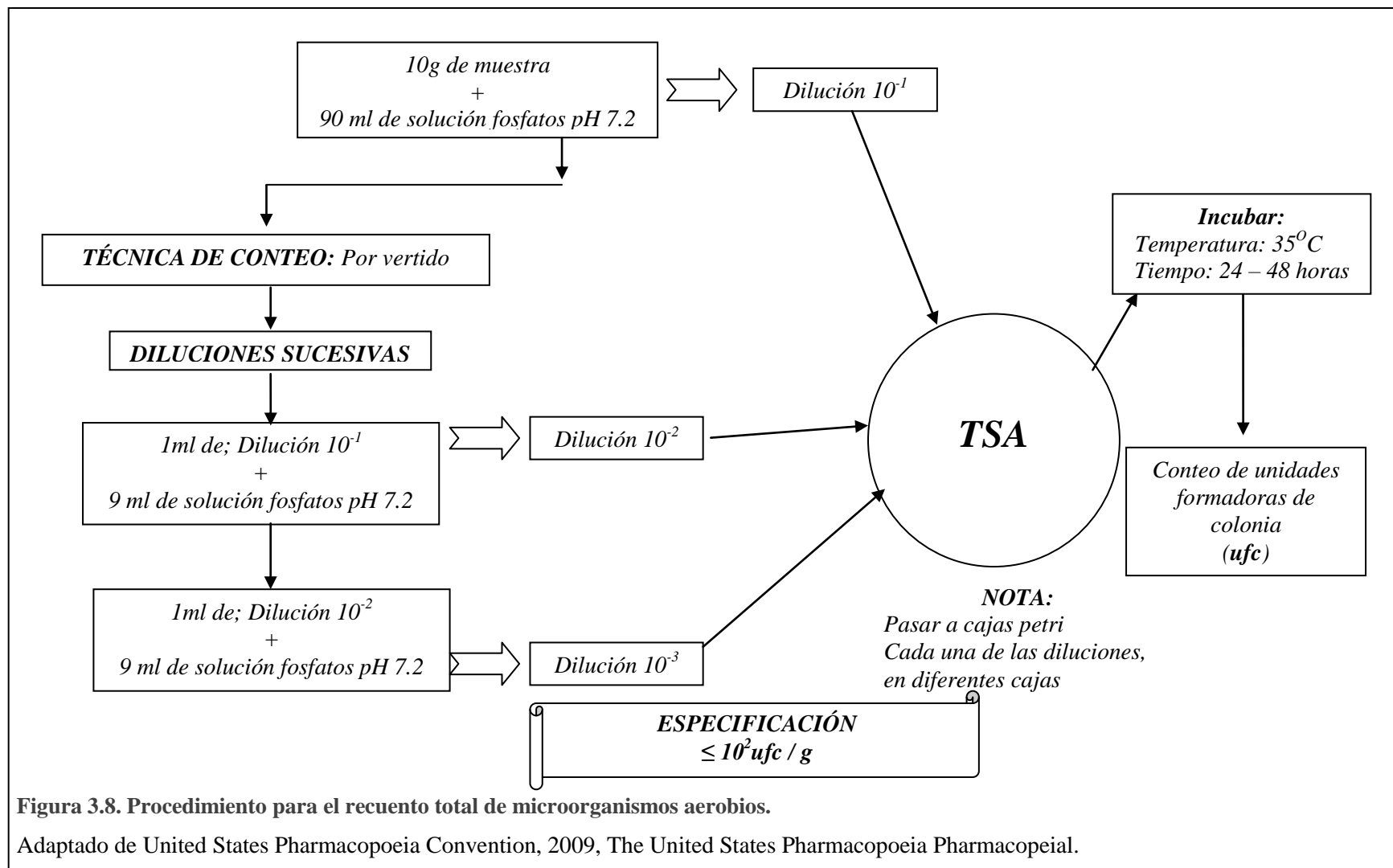
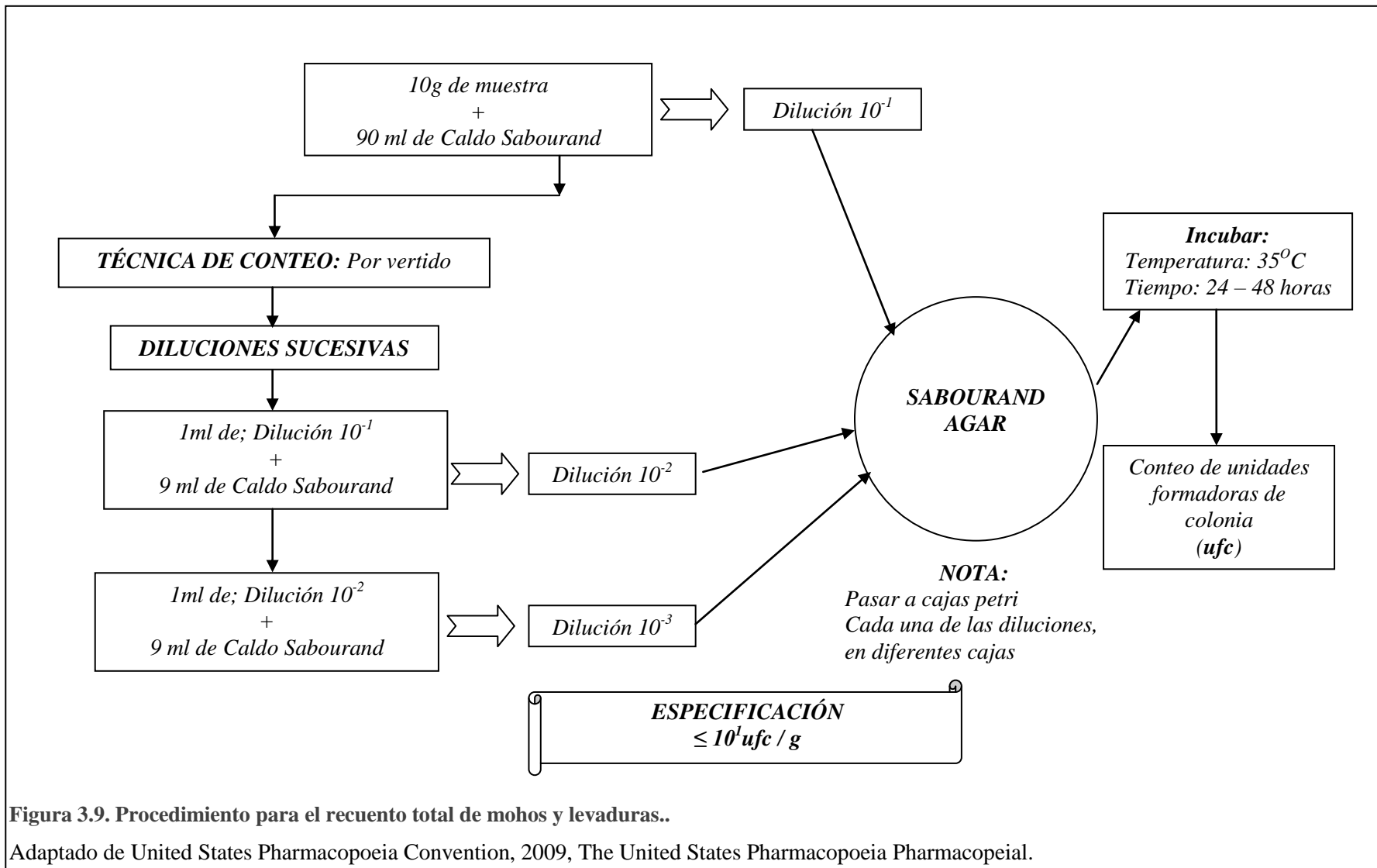


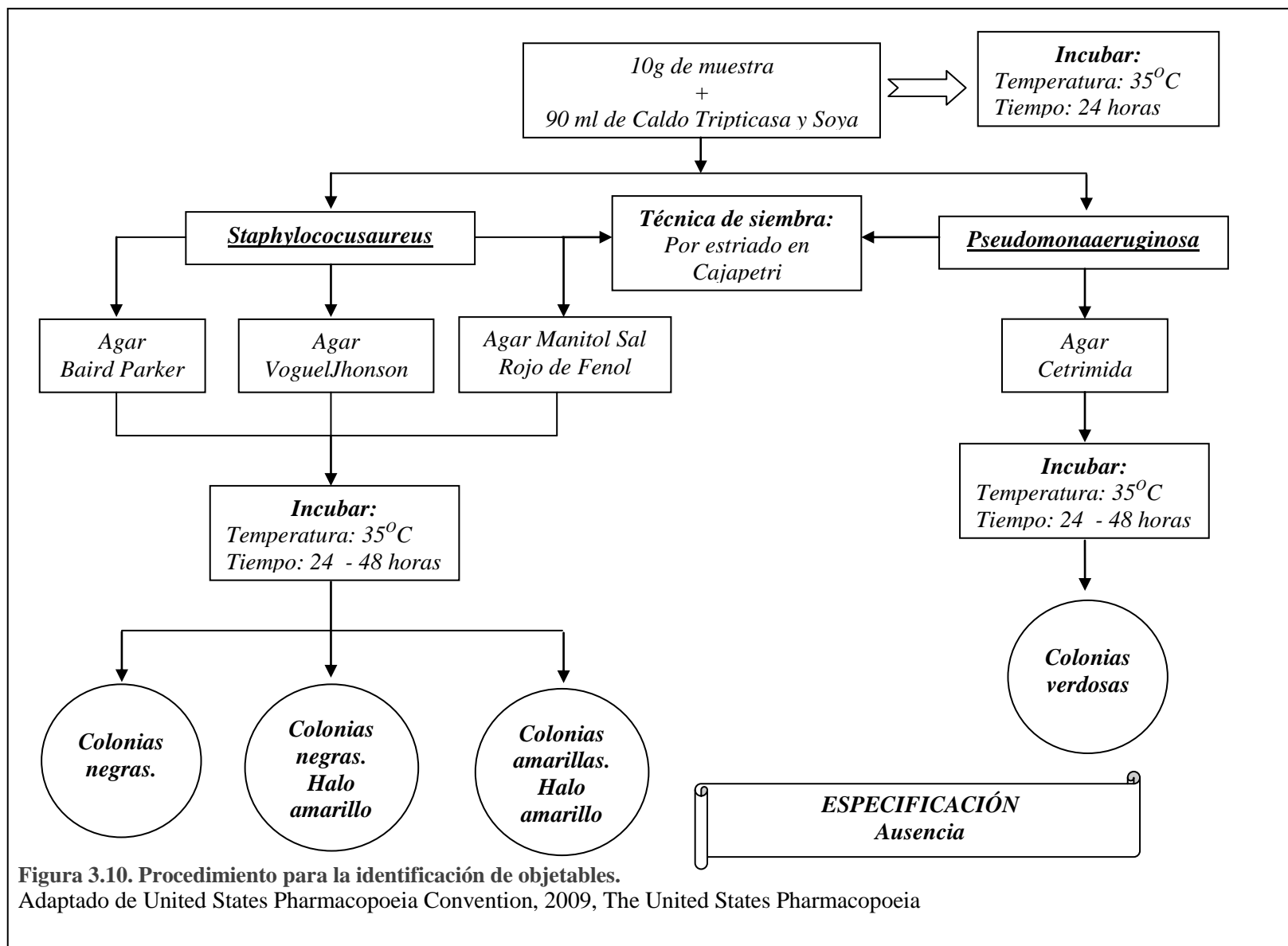
Figura 3.8. Procedimiento para el recuento total de microorganismos aerobios.

Adaptado de United States Pharmacopoeia Convention, 2009, The United States Pharmacopoeia Pharmacopeial.

### Recuento total combinado de mohos y levaduras.



## Identificación de Pseudomona aeruginosa y Staphylococcus aureus



**Figura 3.10. Procedimiento para la identificación de objetables.**

Adaptado de United States Pharmacopoeia Convention, 2009, The United States Pharmacopoeia

### 3.8 Estudio de estabilidad acelerada

#### Tratamientos del estudio de estabilidad

Condiciones	Agente gelificante → Carbopol			Agente gelificante → Carboximetilcelulosa			Agente gelificante → Goma Xantan		
	C1			C2			C3		
	Mes # 1	Mes # 2	Mes # 3	Mes # 1	Mes # 2	Mes # 3	Mes # 1	Mes # 2	Mes # 3
	A1	A2	A3	A1	A2	A3	A1	A2	A3
Condición 1	A <sub>1</sub> B <sub>1</sub> C <sub>1</sub>	A <sub>2</sub> B <sub>1</sub> C <sub>1</sub>	A <sub>3</sub> B <sub>1</sub> C <sub>1</sub>	A <sub>1</sub> B <sub>1</sub> C <sub>2</sub>	A <sub>2</sub> B <sub>1</sub> C <sub>2</sub>	A <sub>3</sub> B <sub>1</sub> C <sub>2</sub>	A <sub>1</sub> B <sub>1</sub> C <sub>3</sub>	A <sub>2</sub> B <sub>1</sub> C <sub>3</sub>	A <sub>3</sub> B <sub>1</sub> C <sub>3</sub>
B1									
Condición 2	A <sub>1</sub> B <sub>2</sub> C <sub>1</sub>	A <sub>2</sub> B <sub>2</sub> C <sub>1</sub>	A <sub>3</sub> B <sub>2</sub> C <sub>1</sub>	A <sub>1</sub> B <sub>2</sub> C <sub>2</sub>	A <sub>2</sub> B <sub>2</sub> C <sub>2</sub>	A <sub>3</sub> B <sub>2</sub> C <sub>2</sub>	A <sub>1</sub> B <sub>2</sub> C <sub>3</sub>	A <sub>2</sub> B <sub>2</sub> C <sub>3</sub>	A <sub>3</sub> B <sub>2</sub> C <sub>3</sub>
B2									
Condición 3	A <sub>1</sub> B <sub>3</sub> C <sub>1</sub>	A <sub>2</sub> B <sub>3</sub> C <sub>1</sub>	A <sub>3</sub> B <sub>3</sub> C <sub>1</sub>	A <sub>1</sub> B <sub>3</sub> C <sub>2</sub>	A <sub>2</sub> B <sub>3</sub> C <sub>2</sub>	A <sub>3</sub> B <sub>3</sub> C <sub>2</sub>	A <sub>1</sub> B <sub>3</sub> C <sub>3</sub>	A <sub>2</sub> B <sub>3</sub> C <sub>3</sub>	A <sub>3</sub> B <sub>3</sub> C <sub>3</sub>
B3									

**DONDE:**

TIEMPO DE ESTUDIO		CONDICIONES DE ESTABILIDAD		AGENTE GELIFICANTE	
SIMBOLOGÍA	TIEMPO	SIMBOLOGÍA	SIGNIFICADO	SIMBOLOGÍA	SIGNIFICADO
A1	1 mes	B1	Ambiente	C1	Carbopol
A2	2 meses	B2	30°C ; 70% H.R	C2	Carboximetilcelulosa
A3	3 meses	B3	40°C ; 70% H.R	C3	Goma Xantan

Las pruebas de estabilidad se realizan en estufas con temperatura y humedad controladas; los lotes experimentales de los geles se someten a un estudio por un período de tiempo de 3 meses. Las determinaciones físicas, químicas se realizarán mensualmente con el fin de recolectar datos necesarios para realizar las comparaciones respectivas.

**Tabla 3.9. Condiciones de almacenamiento para el estudio de estabilidad**

Condiciones	Temperatura	Humedad
Condición 1	20°C ± 2°C	50% ± 5% H.R.
Condición 2	30°C ± 2°C	70% ± 5% H.R.
Condición 3	40°C ± 2°C	70% ± 5% H.R.

#### **Equipos.**

- Estufa Memmert (30°C ± 2°C)

#### **Procedimiento.**

- Controlar la temperatura y humedad relativa dentro del rango establecido, en las estufas climáticas.
- Colocar las muestras de gel de metronidazol al 1.5% que serán objeto del estudio, dentro de las estufas climáticas.
- Realizar los controles físicos y químicos al primer bloque de muestras, es decir a tiempo cero ya que estos serán los controles de referencia y a temperatura ambiente.
- Tomar una muestra para realizar los controles físicos y químicos a los 30, 60, 90 días.
- Finalmente realizar los cálculos necesarios para determinar el periodo de vida útil del producto por el método de Arrhenius.

## 4 CAPÍTULO IV

### RESULTADOS Y DISCUSIÓN

#### 4.1 Análisis e interpretación estadística de resultados obtenidos en la pre-formulación

A continuación se presentan los resultados obtenidos en la etapa de pre-formulación, en la cual se ensayaron diferentes concentraciones de los agentes gelificantes (Carbopol, carboximetilcelulosa y goma xantan) y sus respectivas medidas de viscosidad; además esta fase permitió obtener la concentración de cada agente gelificante para posteriormente realizar las formulas unitaria y de manufactura con el principio activo y el resto de los excipientes.

##### 4.1.1 Análisis de resultados de la viscosidad con el agente gelificante carbopol.

**Tabla 4.1. Datos de la viscosidad.**

Tratamientos	Concentración (%)	Viscosidad (cP)				
		R1	R2	R3	$\Sigma$	$\bar{X}$
T1	0.5	14342	14339	14336	43017	14339
T2	0.6	17216	17220	17220	51656	17219
T3	0.7	20104	20100	20098	60302	20101
T4	0.8	22888	22900	22902	68690	22897
T5	0.9	25817	25820	25821	77458	25819
T6	1	28633	28630	28626	85889	28630
					387012	21501

**Tratamientos:** 6

Las hipótesis que se manejan son:

**Hipótesis nula (Ho):** La viscosidad al 0.5% = viscosidad 0.6% = viscosidad 0.7% = viscosidad 0.8% = viscosidad 0.9% = viscosidad 1%.

**Hipótesis alternativa (Ha):** La viscosidad al 0.5%  $\neq$  viscosidad 0.6%  $\neq$  viscosidad 0.7%  $\neq$  viscosidad 0.8%  $\neq$  viscosidad 0.9%  $\neq$  viscosidad 1%.

**Análisis de resultados.**

Cálculos para el análisis de varianza.

Factor de correlación.

$$FC = \frac{(\Sigma x)^2}{txr} = \frac{1.4977^{11}}{6 \times 3} = 8321016008$$

**Suma de cuadrados totales.**

$$SCT = \sum xij^2 - FC$$

$$SCT = 8750038200 - 8321016008$$

$$SCT = 429022192$$

**Suma de cuadrados de tratamientos**

$$SCt = \frac{\sum xi^2}{r} - FC$$

$$SCt = 26250114014 - 8321016008 = 42902196.7$$

**Suma de cuadrados del error experimental.**

$$SCE.EX = SCT - SCt$$

$$SCE.EX = 195.33$$

**Análisis de varianza (ADEVA) de la viscosidad - Carbopol.****Tabla 4.2. Varianza de las repeticiones.**

Grupos	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
Tratamiento 1	3	43017	14339	9
Tratamiento 2	3	51656	17218.66	5.33
Tratamiento 3	3	60302	20100.66	9.33
Tratamiento 4	3	68690	22896.66	57.33
Tratamiento 5	3	77458	25819.33	4.33
Tratamiento 6	3	85889	28629.66	12.33

**Tabla 4.3. Análisis de varianza.**

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	429021996.7	5	85804399.33	5271260.03	1.30619E-37	3.10
Dentro de los grupos	195.33	12	<b>16.28</b>			
Total	429022192	17				

**Coefficiente de variación.**

$$CV = \frac{\sqrt{CME.Exp}}{X} \times 100$$

$$CV = \frac{\sqrt{16.28}}{21501} \times 100 = 0.0187$$



### **Criterio de aceptación.**

Si  $F$  calculada  $< F$  tabulada, se acepta  $H_0$

Si  $F$  calculada  $> F$  tabulada, se acepta  $H_a$

### **Interpretación de resultados.**

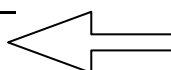
La  $F$  calculada obtenida (5271260.03) es mayor a  $F$  tabulada (3.10); es decir, existe una diferencia significativa entre los valores de viscosidad de las diferentes concentraciones del agente gelificante carbopol. Por lo tanto se acepta la hipótesis alternativa.

### **Prueba de significancia de Tukey, para el agente gelificante carbopol.**

**Tabla 4.4. Valores de ANOVA del DCA para la viscosidad del agentes gelificante carbopol.**

Grupos	Cuenta	Suma	Promedio
Tratamiento 1	3	43017	14339
Tratamiento 2	3	51656	17218.66
Tratamiento 3	3	60302	20100.66
Tratamiento 4	3	68690	22896.66
Tratamiento 5	3	77458	25819.33
Tratamiento 6	3	85889	28629.66

<b>Sx=</b>	<b>2.32</b>
<b>T=</b>	4.75
<b>VT=</b>	11.06



**Valor de Tukey al 95%**  
G.L. Error = 12  
No. Tratamientos = 6

**Tabla 4.5. Grupos y promedios.**

Grupos	Promedio
Tratamiento 6	28629.66
Tratamiento 5	25819.33
Tratamiento 4	22896.66
Tratamiento 3	20100.66
Tratamiento 2	17218.66
Tratamiento 1	14339

**Tabla 4.6. Tabla de combinaciones numéricas**

T	T 6	T 5	T 4	T 3	T 2	T 1
T 6	2810.33					
T 5	5733	2922.66				
T 4	8529	5718.66	2796			
T 3	11411	8600.66	5678	2882		
T 2	14290.66	11480.33	8557.66	5761.66	2879.66	
T 1	2810.33					

**Tabla 4.7. Tabla de significancia**

T	T 6	T 5	T 4	T 3	T 2	T 1
T 6						
T 5	Dif. Significativa					
T 4	Dif. Significativa	Dif. Significativa				
T 3	Dif. Significativa	Dif. Significativa	Dif. Significativa			
T 2	Dif. Significativa	Dif. Significativa	Dif. Significativa	Dif. Significativa		
T 1	Dif. Significativa	Dif. Significativa	Dif. Significativa	Dif. Significativa	Dif. Significativa	

**Criterio de aceptación.**

Si el valor obtenido de la diferencia entre las medias de los tratamientos y el valor de Tukey es mayor la diferencia es significativa y si es menor la diferencia es no significativa.

**Interpretación de resultados.**

Existe diferencia significativa entre las viscosidades de las diferentes concentraciones del agente gelificante carbopol, motivo por el cual se acepta la hipótesis alternativa.

**4.1.2 Análisis de resultados de la viscosidad con el gelificante carboximetilcelulosa.****Tabla 4.8. Datos de viscosidad**

Tratamientos	Concentración	Viscosidad (cP)			$\Sigma$	$\bar{X}$
	(%)	R1	R2	R3		
T1	1.5	1512	1507	1509	4528	1509
T2	1.6	1613	1608	1610	4831	1610
T3	1.7	1709	1711	1714	5134	1711
T4	1.8	1811	1815	1811	5437	1812
T5	1.9	1908	1910	1912	5730	1910
T6	2	2011	2013	2015	6039	2013
T7	3	3021	3019	3018	9058	3019
					40757	1941

Tratamientos: 7

Las hipótesis que se manejan son:

**Hipótesis nula (Ho):** La viscosidad al 0.5% = viscosidad 0.6% = viscosidad 0.7% = viscosidad 0.8% = viscosidad 0.9% = viscosidad 1%.

**Hipótesis alternativa (Ha):** La viscosidad al 0.5%  $\neq$  viscosidad 0.6%  $\neq$  viscosidad 0.7%  $\neq$  viscosidad 0.8%  $\neq$  viscosidad 0.9%  $\neq$  viscosidad 1%.

#### Análisis de resultados.

Cálculos para el análisis de varianza.

#### Factor de correlación.

$$FC = \frac{(\sum x)^2}{txr} = \frac{1661133049}{7 \times 3} = 79101573.76$$

#### Suma de cuadrados totales.

$$SCT = \sum x_{ij}^2 - FC$$

$$SCT = 83703421 - 79101573.76$$

$$SCT = 4601847.84$$

#### Suma de cuadrados de tratamientos

$$SCt = \frac{\sum x_i^2}{r} - FC$$

$$SCt = 83703351.67 - 79101573.76 = 4601777.90$$

#### Suma de cuadrados del error experimental.

$$SCE.EX = SCT - SCt$$

$$SCE.EX = 69.33$$

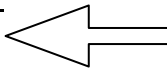
#### Análisis de varianza (ADEVA) de la viscosidad – Carboximetilcelulosa.

**Tabla 4.9. Varianza de las repeticiones.**

<i>Grupos</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>
Tratamiento 1	3	4528	1509.33	6.33
Tratamiento 2	3	4831	1610.33	6.33
Tratamiento 3	3	5134	1711.33	6.33
Tratamiento 4	3	5437	1812.33	5.33
Tratamiento 5	3	5730	1910	4
Tratamiento 6	3	6039	2013	4
Tratamiento 7	3	9058	3019.33	2.33

<b>Sx=</b>	<b>1.28</b>
<b>T=</b>	4.83
<b>VT=</b>	6.20



**Valor de Tukey al 95%**  
 G.L. Error = 14  
 No. Tratamientos = 7

**Tabla 4.10. Análisis de ADEVA de las repeticiones.**

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	4601777.905	6	766962.98	154867.52	6.34396E-33	2.84
Dentro de los grupos	69.33333333	14	<b>4.95</b>			
Total	4601847.238	20				

**Coefficiente de variación.**

$$CV = \frac{\sqrt{CME. Exp}}{X} \times 100$$

$$CV = \frac{\sqrt{4.95}}{1941} \times 100 = 0.1146$$

**Criterio de aceptación.**

Si F calculada < F tabulada, se acepta Ho

Si F calculada > F tabulada, se acepta Ha

**Interpretación de resultados.**

La F calculada obtenida (154867.52) es mayor a F tabulada (2,84); es decir, existe una diferencia significativa entre los valores de viscosidad de las diferentes concentraciones del agente gelificante carboximetilcelulosa. Por lo tanto se acepta la hipótesis alternativa

**Prueba de significancia de Tukey, para agente gelificante carboximetilcelulosa.**

**Tabla 4.11. Valores de ANOVA del DCA para la viscosidad de carboximetilcelulosa.**

Grupos	Cuenta	Suma	Promedio
Tratamiento 1	3	4528	1509.33
Tratamiento 2	3	4831	1610.33
Tratamiento 3	3	5134	1711.33
Tratamiento 4	3	5437	1812.33
Tratamiento 5	3	5730	1910
Tratamiento 6	3	6039	2013
Tratamiento 7	3	9058	3019.33

**Tabla 4.12. Tabla de grupos y promedios.**

<i>Grupos</i>	<i>Promedio</i>
Tratamiento 7	3019.33
Tratamiento 6	2013
Tratamiento 5	1910
Tratamiento 4	1812.33
Tratamiento 3	1711.33
Tratamiento 2	1610.33
Tratamiento 1	1509.33

**Tabla 4.13. Tabla de combinaciones numéricas**

	<b>T 7</b>	<b>T 6</b>	<b>T 5</b>	<b>T 4</b>	<b>T 3</b>	<b>T 2</b>	<b>T 1</b>
<b>T 7</b>							
<b>T 6</b>	1006.33						
<b>T 5</b>	1109.33	103					
<b>T 4</b>	1207	200.66	97.66				
<b>T 3</b>	1308	301.66	198.66	101			
<b>T 2</b>	1409	402.66	299.66	202	101		
<b>T 1</b>	1510	503.66	400.66	303	202	101	

**Tabla 4.14. Tabla de significancia**

	<b>T 7</b>	<b>T 6</b>	<b>T 5</b>	<b>T 4</b>	<b>T 3</b>	<b>T 2</b>	<b>T 1</b>
<b>T 7</b>							
<b>T 6</b>	Dif. Significativa						
<b>T 5</b>	Dif. Significativa	Dif. Significativa					
<b>T 4</b>	Dif. Significativa	Dif. Significativa	Dif. Significativa				
<b>T 3</b>	Dif. Significativa	Dif. Significativa	Dif. Significativa	Dif. Significativa			
<b>T 2</b>	Dif. Significativa	Dif. Significativa	Dif. Significativa	Dif. Significativa	Dif. Significativa		
<b>T 1</b>	Dif. Significativa	Dif. Significativa	Dif. Significativa	Dif. Significativa	Dif. Significativa	Dif. Significativa	

### **Criterio de aceptación.**

Si el valor obtenido de la diferencia entre las medias de los tratamientos y el valor de Tukey es mayor la diferencia es significativa y si es menor la diferencia es no significativa.

### **Interpretación de resultados.**

Existe diferencia significativa entre las viscosidades de las diferentes concentraciones del agente gelificante carboximetilcelulosa, motivo por el cual se acepta la hipótesis alternativa.

#### 4.1.3 Análisis de resultados de la viscosidad con el agente gelificante goma xantan.

Tabla 4.15. Datos de viscosidad

Tratamientos	Concentración (%)	Viscosidad (cP)			$\Sigma$	$\bar{X}$
		R1	R2	R3		
T1	1.2	2819	2817	2820	8456	2819
T2	1.3	3057	3054	3050	9161	3054
T3	1.4	3230	3226	3229	9685	3228
T4	1.5	3524	3520	3526	10570	3523
T5	1.6	3760	3757	3759	11276	3759
T6	1.8	4229	4231	4228	12688	4229
					61836	3435

**Tratamientos: 6**

Las hipótesis que se manejan son:

**Hipótesis nula (Ho):** La viscosidad al 1.2% = viscosidad 1.3% = viscosidad 1.4% = viscosidad 1.5% = viscosidad 1.6% = viscosidad 1.8%.

**Hipótesis alternativa (Ha):** La viscosidad al 1.2%  $\neq$  viscosidad 1.3%  $\neq$  viscosidad 1.4%  $\neq$  viscosidad 1.5%  $\neq$  viscosidad 1.6%  $\neq$  viscosidad 1.8%.

**Análisis de resultados.**

Cálculos para el análisis de varianza.

**Factor de correlación.**

$$FC = \frac{(\Sigma x)^2}{txr} = \frac{3823690896}{6 \times 3} = 212427272.00$$

**Suma de cuadrados totales.**

$$SCT = \Sigma x_{ij}^2 - FC$$

$$SCT = 216361900 - 212427272.00$$

$$SCT = 3934628.00$$

**Suma de cuadrados de tratamientos**

$$SCt = \frac{\Sigma x_i^2}{r} - FC$$

$$SCt = 216361834 - 212427272.00 = 3934562.00$$

**Suma de cuadrados del error experimental.**

$$SCE.EX = SCT - SCt$$

$$SCE.EX = 66.00$$

## Análisis de varianza (ADEVA) de la viscosidad – Goma xantan

**Tabla 4.16. Varianza de las repeticiones.**

Grupos	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
Tratamiento 1	3	8456	2818.67	2.33
Tratamiento 2	3	9161	3053.67	12.33
Tratamiento 3	3	9685	3228.33	4.33
Tratamiento 4	3	10570	3523.33	9.33
Tratamiento 5	3	11276	3758.67	2.33
Tratamiento 6	3	12688	4229.33	2.33

**Tabla 4.17. Análisis de ADEVA de las repeticiones.**

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	3934562	5	786912.4	143074.98	3.2663E-28	3.10
Dentro de los grupos	66	12	<b>5.5</b>			
Total	3934628	17				

### Coefficiente de variación.

$$CV = \frac{\sqrt{CME \cdot Exp}}{X} \times 100$$

$$CV = \frac{\sqrt{5.5}}{3435} \times 100 = 0.0682$$

### Criterio de aceptación.

Si F calculada < F tabulada, se acepta Ho

Si F calculada > F tabulada, se acepta Ha

### Interpretación de resultados.

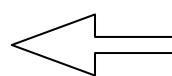
La F calculada obtenida (143074.98) es mayor a F tabulada (3.10); es decir, existe una diferencia significativa entre los valores de viscosidad de las diferentes concentraciones del agente gelificante goma xantan. Por lo tanto se acepta la hipótesis alternativa

**Prueba de significancia de Tukey, del agente gelificante goma xantan.**

**Tabla 4.18. Valores de ANOVA del DCA para la viscosidad de Goma xantan.**

Grupos	Cuenta	Suma	Promedio
Tratamiento 1	3	8456	2818.67
Tratamiento 2	3	9161	3053.67
Tratamiento 3	3	9685	3228.33
Tratamiento 4	3	10570	3523.33
Tratamiento 5	3	11276	3758.67
Tratamiento 6	3	12688	4229.33

Sx=	<b>1.354006401</b>
T=	4.75
VT=	6.431530404



**Valor de Tukey al 95%**  
G.L. Error = 12  
No. Tratamientos = 6

**Tabla 4.19. Tabla de grupos y promedios.**

Grupos	Promedio
Tratamiento 6	4229.33
Tratamiento 5	3758.67
Tratamiento 4	3523.33
Tratamiento 3	3228.33
Tratamiento 2	3053.67
Tratamiento 1	2818.67

**Tabla 4.20. Tabla de combinaciones numéricas**

Tratamientos	T6	T 5	T 4	T 3	T 2	T 1
<b>T 6</b>						
<b>T 5</b>	470.67					
<b>T 4</b>	706.00	235.33				
<b>T 3</b>	1001.00	530.33	295			
<b>T 2</b>	1175.67	705	469.67	174.67		
<b>T 1</b>	1410.67	940	704.67	409.67	235	

**Tabla 4.21. Tabla de significancia**

T	T6	T 5	T 4	T 3	T 2	T 1
<b>T 6</b>						
<b>T 5</b>	Dif. Significativa					
<b>T 4</b>	Dif. Significativa	Dif. Significativa				
<b>T 3</b>	Dif. Significativa	Dif. Significativa	Dif. Significativa			
<b>T 2</b>	Dif. Significativa	Dif. Significativa	Dif. Significativa	Dif. Significativa		
<b>T 1</b>	Dif. Significativa	Dif. Significativa	Dif. Significativa	Dif. Significativa	Dif. Significativa	



### **Criterio de aceptación.**

Si el valor obtenido de la diferencia entre las medias de los tratamientos y el valor de Tukey es mayor la diferencia es significativa y si es menor la diferencia es no significativa.

### **Interpretación de resultados.**

Existe diferencia significativa entre las viscosidades de las diferentes concentraciones del agente gelificante goma xantan, motivo por el cual se acepta la hipótesis alternativa

## **4.2 Análisis e interpretación estadística de resultados obtenidos en las formulaciones definitivas**

En la etapa de la obtención de las formulaciones definitivas se realizaron varios pasos desde la identificación del principio activo, elaboración del producto terminado y controles de calidad en el mismo.

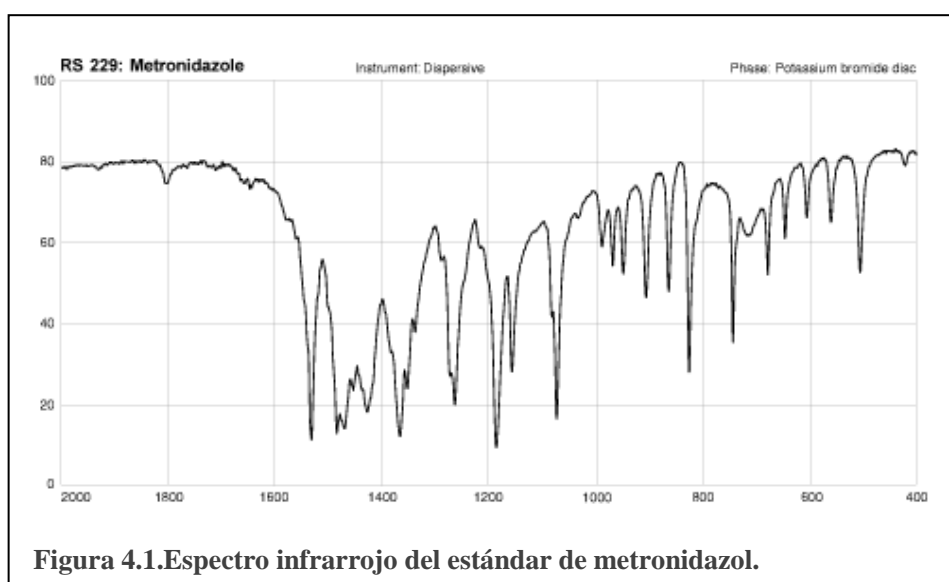
### **4.2.1 Identificación del principio activo (metronidazol), en materia prima.**

#### **Absorción infrarroja**

##### **Especificación:**

El espectro de la materia prima (figura 4.1) debe ser idéntico al espectro del estándar de metronidazol.

##### **Resultados:**



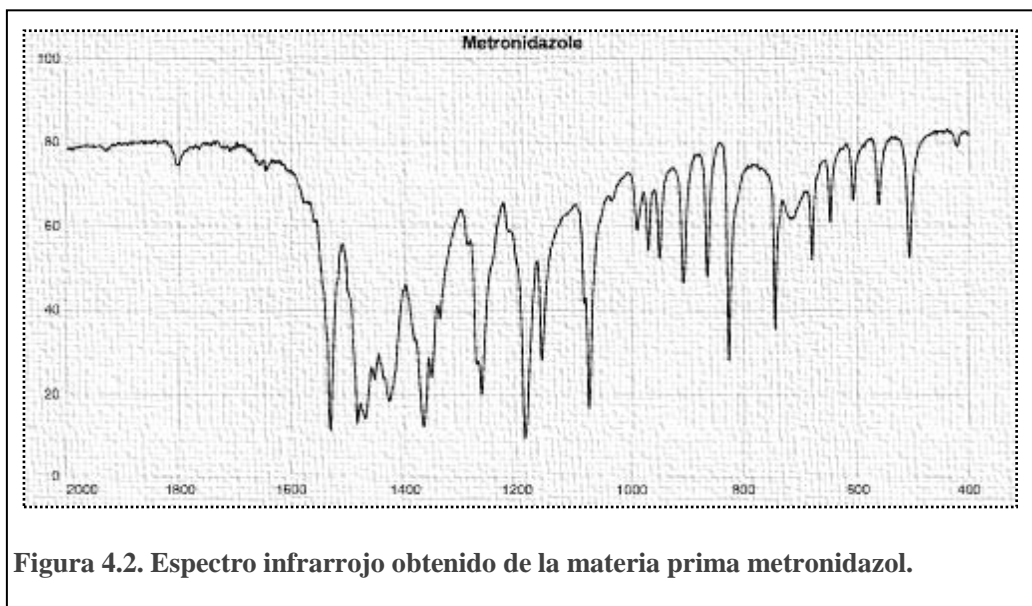


Figura 4.2. Espectro infrarrojo obtenido de la materia prima metronidazol.

#### INTERPRETACIÓN:

Los espectros correspondientes al estándar de metronidazol y de la materia prima son iguales; por lo tanto cumple con la especificación como muestran las figuras 4.1 y 4.2.

#### 4.2.2 Valoración del principio activo (metronidazol), en producto terminado.

##### Especificación:

La USP 32 especifica que la concentración de Metronidazol debe encontrarse en un rango de porcentaje que va de 90% a 110%.

✓ Cálculos.

#### CONCENTRACIÓN DEL ESTÁNDAR.

##### DATOS:

- Pureza del estándar : 99.50%
- Longitud de onda: 278nm

#### CALCULO DE LA CONCENTRACIÓN.

##### Peso del estándar:

25 mg St.	→	99.50%	
X	→	100%	X = 25. 1256 mg estándar.

**Peso teórico:** 25.1256 mg St.

**Peso experimental:** 25.2 mg St

————→ 50 ml HCl 0.1N

X —————→ 1 ml HCl 0.1N    **X = 0.504 mg estándar / ml**

0.504 mg St —————→ 50 ml HCl 0.1N

X —————→ 1 ml HCl 0.1N    **X = 0.01008 mg estándar / ml**

*Concentración del Estándar = 0.01008 mg /ml*

*Absorbancia del Estándar = 0.478*

### CONCENTRACIÓN DE LA MUESTRA.

#### DATOS:

Concentración estándar ( $C_{St}$ )= 0.01008 mg/ml

Absorbancia del estándar ( $A_{St}$ )= 0.478

Absorbancia de la muestra ( $A_M$ )= 0.475

$$\text{Concentración de muestra} = \frac{(C_{St} \times A_M)}{A_{St}}$$

$$\text{Concentración de muestra} = \frac{\left(0.01008 \frac{\text{mg}}{\text{ml}}\right) \times 0.475}{0.478} = 0.01001 \frac{\text{mg}}{\text{ml}}$$

0.01008 mg/ml —————→ 100%

0.01001 mg/ml —————→ X                    **X = 99.37%**

#### 4.2.3 Controles de calidad en el producto terminado.

A continuación se muestran en las tablas 4.22, 4.23, 4.24 los boletines de análisis, en donde constan los controles de calidad del producto terminado con las especificaciones y resultados obtenidos.

**Tabla 4.22. Boletín de control de calidad de producto terminado, formulación N° 1**

Nombre del producto	Gel de metronidazol 1.5%	Lote N°	GMCAR01
Fecha de fabricación	04 / Feb / 2011	Análisis N°	01
Fecha de análisis	09 / Feb /2011		
ENSAYOS A REALIZAR		ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
ORGANOLÉPTICOS: Color Olor Aspecto		Ligeramente amarillo Característico Semisólido homogéneo	Sí cumple Sí cumple Sí cumple
FÍSICOS: pH		Entre 5.5 a 7.5	7.38
Viscosidad. (Spindel: 7- RPM:50 )		14339 – 42112 cP	27843cP
QUÍMICOS: Metronidazol		90.0 – 110.0 %	99.37%
MICROBIOLÓGICO:  Aerobios totales Mohos y levaduras Objetables para formas farmacéuticas de uso cutáneo Staphylococcus aureus Pseudomona aeruginosa		≤ 10 <sup>2</sup> ufc / g ≤10 <sup>1</sup> ufc/ g  Ausencia. Ausencia.	< 10 ufc /g < 10 ufc /g  Cumple. Cumple.
OBSERVACIONES.			

Disposición: Aprobado



Rechazado



Cuarentena



**Tabla 4.23. Boletín de control de calidad de producto terminado, formulación N° 2**

Nombre del producto	Gel de metronidazol 1.5%	Lote N°	GMCMC01
Fecha de fabricación	04 / Feb / 2011	Análisis N°	02
Fecha de análisis	09 / Feb /2011		
ENSAYOS A REALIZAR	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS	
<b>ORGANOLÉPTICOS:</b> Color Olor Aspecto	Ligeramente amarillo Característico Semisólido homogéneo	Sí cumple Sí cumple Sí cumple	
<b>FÍSICOS:</b> pH	Entre 5.5 a 7.5	5.27	
Viscosidad. (Spindel:5- RPM:50 )	2524 – 3514 cP	2888cP	
<b>QUÍMICOS:</b> Metronidazol	90.0 – 110.0 %	98.74%	
<b>MICROBIOLÓGICO:</b>  Aerobios totales Mohos y levaduras Objetables para formas farmacéuticas de uso cutáneo Staphylococcus aureus Pseudomona aeruginosa	$\leq 10^2$ ufc / g $\leq 10^1$ ufc/ g  Ausencia. Ausencia.	$< 10$ ufc /g $< 10$ ufc /g  Cumple. Cumple.	
OBSERVACIONES.			

**Disposición:** Aprobado



Rechazado



Cuarentena



**Tabla 4.24. Boletín de control de calidad de producto terminado, formulación N° 3**

Nombre del producto	Gel de metronidazol 1.5%	Lote N°	GMGX01
Fecha de fabricación	04 / Feb / 2011	Análisis N°	03
Fecha de análisis	09 / Feb /2011		
ENSAYOS A REALIZAR	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS	
ORGANOLÉPTICOS: Color Olor Aspecto	Ligeramente amarillo Característico Semisólido homogéneo	Sí cumple Sí cumple Sí cumple	
FÍSICOS: pH	Entre 5.5 a 7.5	6.20	
Viscosidad. (Spindel:5- RPM:50 )	1171 – 4228 cP	3480cP	
QUÍMICOS: Metronidazol	90.0 – 110.0 %	98.81%	
MICROBIOLÓGICO:  Aerobios totales Mohos y levaduras Objetables para formas farmacéuticas de uso cutáneo Staphylococcus aureus Pseudomona aeruginosa	≤ 10 <sup>2</sup> ufc / g ≤10 <sup>1</sup> ufc/ g  Ausencia. Ausencia.	< 10 ufc /g < 10 ufc /g  Cumple. Cumple.	
OBSERVACIONES.			

Disposición: Aprobado



Rechazado



Cuarentena



#### 4.2.4 Análisis estadístico de los resultados de los controles de calidad en el producto terminado

##### Análisis estadístico del pH

Tabla 4.25. Tabla de medias para el análisis de ADEVA

TIEMPO	CARBOPOL	CMC	GOMA XANTAN
0	7.40	5.27	6.20
30	7.33	5.22	6.15
60	7.08	5.42	6.20
90	6.95	5.40	6.11

Tabla 4.26. Análisis de varianza (ADEVA)

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de Libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas (Tiempo )	0.02	3	0.009	0.41	0.74	4.75
Columnas (Formulación)	6.94	2	3.471	150.17	7.5131E-06	5.14
Error	0.13	6	0.023			
Total	7.10	11				

### Criterio de decisión

**HIPOTESIS NULA:** Si  $F_{calculada} \leq F_{tabulada}$ ; No hay diferencia significativa.

**HIPOTESIS ALTERNATIVA:** Si  $F_{calculada} > F_{tabulada}$ ; Si hay diferencia significativa

### Interpretación de resultados

**Tiempo.** El análisis de varianza determina que no existe una diferencia significativa durante el tiempo de análisis. Por lo tanto el pH de las formulaciones con los diferentes agentes gelificantes no se ven afectadas durante el tiempo de estudio de estabilidad acelerada.

### Prueba de Tuckey al 5%

#### TIEMPO

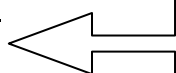
Tabla 4.27. Valores de ANOVA del DCA para el pH.

RESUMEN	CUENTA	SUMA	PROMEDIO	VARIANZA
0	3	18.87	6.29	1.13
30	3	18.69	6.23	1.11
60	3	18.7	6.23	0.68
90	3	18.45	6.15	0.59

Tabla 4.28. Análisis de varianza para el pH.

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas (Tiempo )	0.02	3	0.009	0.41	0.74	4.75
Error	0.13	6	0.023			
Total	7.10	11				

Sx=	0.08
T=	4.9
VT=	0.43



**Valor de Tukey al 95%**  
G.L. Error = 6  
No. Tratamientos = 4

Tabla 4.29. Tabla de grupos y promedios

GRUPOS	PROMEDIOS
0	6.29
30	6.23
60	6.23
90	6.15



**Tabla 4.30. Tabla de combinaciones numéricas**

<b>TIEMPO (Días)</b>	<b>0</b>	<b>60</b>	<b>30</b>	<b>90</b>
<b>0</b>				
<b>60</b>	0.05			
<b>30</b>	0.06	0.003		
<b>90</b>	0.13	0.081	0.07	

**Tabla 4.31. Tabla de significancia**

<b>TIEMPO (Días)</b>	<b>0</b>	<b>60</b>	<b>30</b>	<b>90</b>
<b>0</b>				
<b>60</b>	Dif. NO significativa			
<b>30</b>	Dif. NO significativa	Dif. NO significativa		
<b>90</b>	Dif. NO significativa	Dif. NO significativa	Dif. NO significativa	

### **Interpretación de resultados.**

Al realizar el análisis estadístico comparativo de los datos de pH durante el tiempo de estudio se determinó:

Tiempo 0 días - 60 días - 90 días.- No presentan diferencia significativa.

Tiempo 60 días - 30 días – 90 días.- No presentan diferencia significativa.

Tiempo 30 días - 90 días.- No presentan diferencia significativa.

En el análisis estadístico con la prueba de Tukey determinó que no existe diferencia significativa entre los valores de pH obtenidos durante el tiempo de estudio.

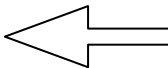
### **Formulaciones.**

**Tabla 4.32. Valores de ANOVA del DCA para el pH.**

<b>RESUMEN</b>	<b>CUENTA</b>	<b>SUMA</b>	<b>PROMEDIO</b>	<b>VARIANZA</b>
CARBOPOL	4	28.75	7.18	0.044
CMC	4	21.31	5.32	0.009
GOMA XANTAN	4	24.65	6.16	0.001

**Tabla 4.33. Análisis de varianza para el pH.**

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Columnas (Formulación)	6.94	2	3.471	150.17	7.5131E-06	5.14
Error	0.13	6	0.023			
Total	7.10	11				

<b>Sx=</b>	<b>0.07</b>		<b>Valor de Tukey al 95%</b> G.L. Error = 6 No. Tratamientos = 3
<b>T=</b>	4.34		
<b>VT=</b>	0.32		

**Tabla 4.34. Tabla de grupos y promedios**

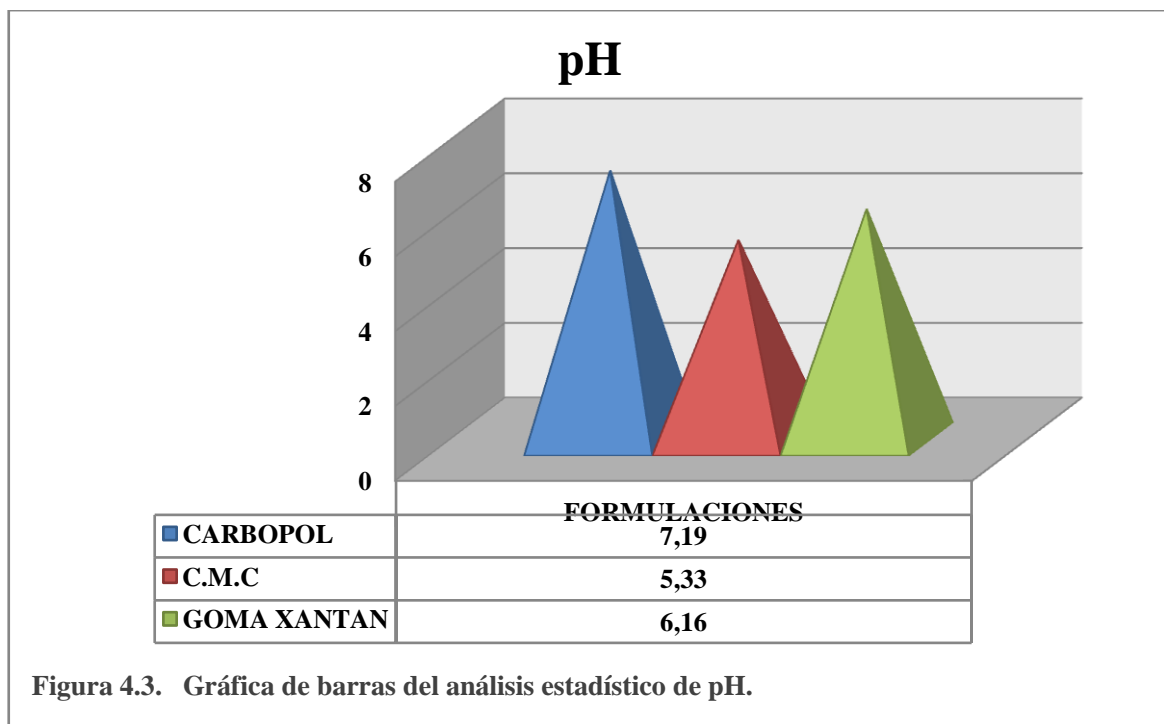
GRUPOS	PROMEDIOS
CARBOPOL	7.18
GOMA XANTAN	6.16
CMC	5.32

**Tabla 4.35. Tabla de combinaciones numéricas**

AGENTES GELIFICANTES	CARBOPOL	GOMA XANTAN	CMC
CARBOPOL			
GOMA XANTAN	1.02		
CMC	1.86	0.83	

**Tabla 4.36. Tabla de significancia**

AGENTES GELIFICANTES	CARBOPOL	GOMA XANTAN	CMC
CARBOPOL			
GOMA XANTAN	Dif. SIGNIFICATIVA		
CMC	Dif. SIGNIFICATIVA	Dif. SIGNIFICATIVA	



### Interpretación de resultados

El análisis estadístico de los datos de pH de los geles de metronidazol con los diferentes agentes gelificantes determinó:

Carbopol – Goma Xantan – Carboximetilcelulosa.- Presentan diferencias significativas, por lo tanto los geles no son estadísticamente iguales.

En base al criterio de decisión establecido, se acepta la hipótesis alternativa.

## Análisis estadístico de la viscosidad

**Tabla 4.37. Tabla de medias para el análisis de ADEVA**

TIEMPO	CARBOPOL	CMC	GOMA XANTAN
0	27843	2890	3482
30	27838	2886	3478
60	27833	2785	3473
90	26924	2695	3367

**Tabla 4.38. Análisis de varianza (ADEVA)**

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas ( Tiempo)	352746.74	3	117582.24	2.283113619	0.179117767	4.757062664
Columnas (Formulación)	1598520055	2	799260027.3	15519.36199	7.21922E-12	5.14325285
Error	309004.98	6	51500.83			
Total	1599181806	11				

### Criterio de decisión

Si  $F_{\text{calculada}} \leq F_{\text{tabulada}}$ ; No hay diferencia significativa.

Si  $F_{\text{calculada}} > F_{\text{tabulada}}$ ; Si hay diferencia significativa

### Interpretación de resultados

**Tiempo.** El análisis de varianza determina que no existe una diferencia significativa durante el tiempo de análisis. Por lo tanto las medidas de viscosidad de las formulaciones con los diferentes agentes gelificantes no se ven afectadas durante el tiempo de estudio de estabilidad acelerada.

### Prueba de Tuckey al 5%

#### Tiempo

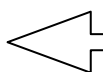
**Tabla 4.39. Valores de ANOVA del DCA para la viscosidad.**

RESUMEN	CUENTA	SUMA	PROMEDIO	VARIANZA
0	3	34214.33	11404.77	202740660.7
30	3	34201	11400.33	202727061.3
60	3	34090.66	11363.55	203550171.6
90	3	32986	10995.33	190396636.1

**Tabla 4.40. Análisis de varianza para la viscosidad.**

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas (Tiempo )	352746.7407	3	117582.2469	2.283113619	0.179117767	4.757062664
Error	309004.9815	6	51500.83025			
Total	1599181806	11				

<b>Sx=</b>	<b>131.02</b>
<b>T=</b>	<b>4.9</b>
<b>VT=</b>	<b>642.01</b>



#### Valor de Tukey al 95%

G.L. Error = 6

No. Tratamientos = 4

**Tabla 4.41. Tabla de grupos y promedios**

GRUPOS	PROMEDIOS
0	11404.77
30	11400.33
60	11363.55
90	10995.33

**Tabla 4.42. Tabla de combinaciones numéricas**

<b>TIEMPO (Días)</b>	<b>0</b>	<b>30</b>	<b>60</b>	<b>90</b>
<b>0</b>				
<b>30</b>	4.44			
<b>60</b>	41.22	36.77		
<b>90</b>	409.44	405	368.22	

**Tabla 4.43. Tabla de significancia**

<b>TIEMPO (Días)</b>	<b>0</b>	<b>30</b>	<b>60</b>	<b>90</b>
<b>0</b>				
<b>30</b>	Dif. NO significativa			
<b>60</b>	Dif. NO significativa	Dif. NO significativa		
<b>90</b>	Dif. NO significativa	Dif. NO significativa	Dif. NO significativa	

### **Interpretación de resultados.**

Al realizar el análisis estadístico comparativo con la prueba de Tukey de los datos de viscosidad durante el tiempo de estudio se determinó:

Tiempo 0 días – 30 días - 60 días - 90 días.- No presentan diferencia significativa.

Tiempo 30 días - 60 días – 90 días.- No presentan diferencia significativa.

Tiempo 60 días - 90 días.- No presentan diferencia significativa.

En el análisis estadístico con la prueba de Tukey determinó que no existe diferencia significativa entre los valores de viscosidad obtenidos durante el tiempo de estudio.

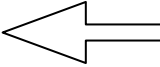
### **Formulaciones.**

**Tabla 4.44. Valores de ANOVA del DCA para la viscosidad.**

<b>RESUMEN</b>	<b>CUENTA</b>	<b>SUMA</b>	<b>PROMEDIO</b>	<b>VARIANZA</b>
CARBOPOL	4	110437	27609.25	208915.36
CMC	4	11256	2814	8611.62
GOMA XANTAN	4	13799	3449.75	3056.91

**Tabla 4.45. Análisis de varianza para la viscosidad.**

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
<b>Columnas (Formulación)</b>	1598520055	2	799260027.3	15519.36199	7.21922E-12	5.14
<b>Error</b>	309004.98	6	51500.83			
<b>Total</b>	1599181806	11				

<b>Sx=</b>	<b>113.46</b>		<b>Valor de Tukey al 95%</b> G.L. Error = 6 No. Tratamientos = 3
<b>T=</b>	4.34		
<b>VT=</b>	492.45		

**Tabla 4.46. Tabla de grupos y promedios**

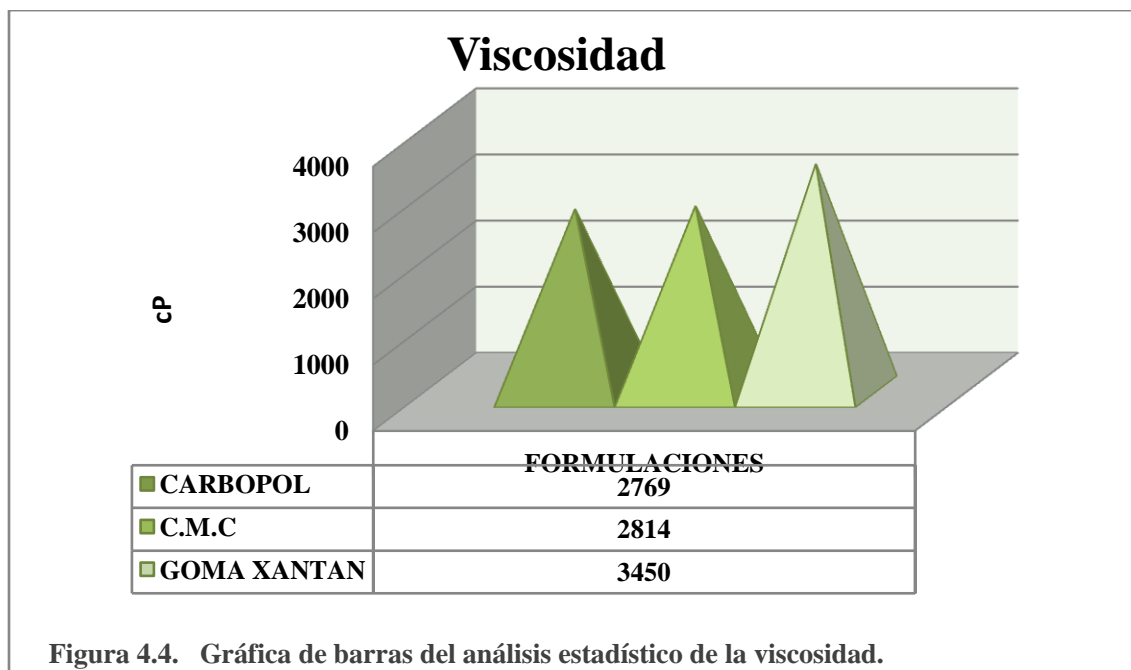
GRUPOS	PROMEDIOS
CARBOPOL	27609.25
GOMA XANTAN	3449.75
CMC	2814

**Tabla 4.47. Tabla de combinaciones numéricas**

AGENTES GELIFICANTES	CARBOPOL	GOMA XANTAN	CMC
<b>CARBOPOL</b>			
<b>GOMA XANTAN</b>	24159.5		
<b>CMC</b>	24795.25	635.75	

**Tabla 4.48. Tabla de significancia**

AGENTES GELIFICANTES	CARBOPOL	GOMA XANTAN	CMC
<b>CARBOPOL</b>			
<b>GOMA XANTAN</b>	Dif. SIGNIFICATIVA		
<b>CMC</b>	Dif. SIGNIFICATIVA	Dif. SIGNIFICATIVA	



### Interpretación de resultados

El análisis estadístico de los datos de viscosidad de los geles de metronidazol con los diferentes agentes gelificantes determinó:

Carbopol – Goma Xantan – Carboximetilcelulosa.- Presentan diferencias significativas, por lo tanto los geles no son estadísticamente iguales.

Goma Xantan – Carboximetilcelulosa.- Presentan diferencias significativas, por lo tanto los geles no son estadísticamente iguales.

En base al criterio de decisión establecido, se acepta la hipótesis alternativa.



## Análisis estadístico de la concentración de principio activo

**Tabla 4.49. Tabla de medias para el análisis de ADEVA**

<b>TIEMPO</b>	<b>CARBOPOL</b>	<b>CMC</b>	<b>GOMA XANTAN</b>
0	99.37	98.74	98.81
30	99.16	95.95	98.04
60	98.04	91.42	97.35
90	97.76	89.12	96.38

**Tabla 4.50. Análisis de varianza (ADEVA)**

<b>Origen de las variaciones</b>	<b>Suma de cuadrados</b>	<b>Grados de libertad</b>	<b>Promedio de los cuadrados</b>	<b>F</b>	<b>Probabilidad</b>	<b>Valor crítico para F</b>
Filas ( Tiempo)	37.82	3	12.60	3.16	0.10	4.75
Columnas (Formulación)	51.22	2	25.61	6.42	0.03	5.14
Error	23.92	6	3.98			
Total	112.98	11				

### Criterio de decisión

Si  $F_{calculada} \leq F_{tabulada}$ ; No hay diferencia significativa.

Si  $F_{calculada} > F_{tabulada}$ ; Si hay diferencia significativa

### Interpretación de resultados

**Tiempo.** El análisis de varianza determina que no existe una diferencia significativa durante el tiempo de análisis. Por lo tanto las medidas de la concentración de principio activo de las formulaciones con los diferentes agentes gelificantes no se ven afectadas durante el tiempo de estudio de estabilidad acelerada.

### Prueba de Tuckey al 5%

#### TIEMPO

**Tabla 4.51. Valores de ANOVA del DCA para la concentración de principio activo.**

RESUMEN	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
0	3	296.92	98.97	0.11
30	3	293.15	97.71	2.65
60	3	286.80	95.60	13.23
90	3	283.25	94.41	21.56

**Tabla 4.52. Análisis de varianza para la concentración de principio activo.**

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas (Tiempo )	37.82	3	12.60	3.16	0.10	4.75
Error	23.92	6	3.98			
Total	112.98	11				

<b>Sx=</b>	<b>1.15</b>
<b>T=</b>	<b>4.9</b>
<b>VT=</b>	<b>5.64</b>

<b>Valor de Tukey al 95%</b>
G.L. Error = 6
No. Tratamientos = 4

**Tabla 4.53. Tabla de grupos y promedios**

GRUPOS	PROMEDIOS
0	98.97
30	97.71
60	95.60
90	94.41

**Tabla 4.54. Tabla de combinaciones numéricas**

TIEMPO (Días)	0	30	60	90
0				
30	1.25			
60	3.37	2.11		
90	4.55	3.29	1.18	

**Tabla 4.55. Tabla de significancia**

TIEMPO (Días)	0	30	60	90
0				
30	Dif. NO significativa			
60	Dif. NO significativa	Dif. NO significativa		
90	Dif. NO significativa	Dif. NO significativa	Dif. NO significativa	

**Interpretación de resultados.**

Al realizar el análisis estadístico comparativo con la prueba de Tukey de los datos de la concentración de principio activo durante el tiempo de estudio se determinó:

Tiempo 0 días – 30 días - 60 días - 90 días.- No presentan diferencia significativa.

Tiempo 30 días - 60 días – 90 días.- No presentan diferencia significativa.

Tiempo 60 días - 90 días.- No presentan diferencia significativa.

En el análisis estadístico con la prueba de Tukey determinó que no existe diferencia significativa entre los valores de la concentración de principio activo obtenidos durante el tiempo de estudio.

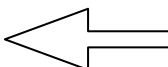
## Formulaciones.

**Tabla 4.56. Valores de ANOVA del DCA para la concentración de principio activo.**

RESUMEN	CUENTA	SUMA	PROMEDIO	VARIANZA
CARBOPOL	4	394.33	98.58	0.63
CMC	4	375.22	93.80	18.87
GOMA XANTAN	4	390.57	97.64	1.07

**Tabla 4.57. Análisis de varianza para la concentración de principio activo**

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Columnas (Formulación)	51.22	2	25.61	6.42	0.03	5.14
Error	23.92	6	3.98			
Total	112.98	11				

Sx=	<b>0.99</b>		<b>Valor de Tukey al 95%</b> G.L. Error = 6 No. Tratamientos = 3
T=	4.34		
VT=	4.33		

**Tabla 4.58. Tabla de grupos y promedios**

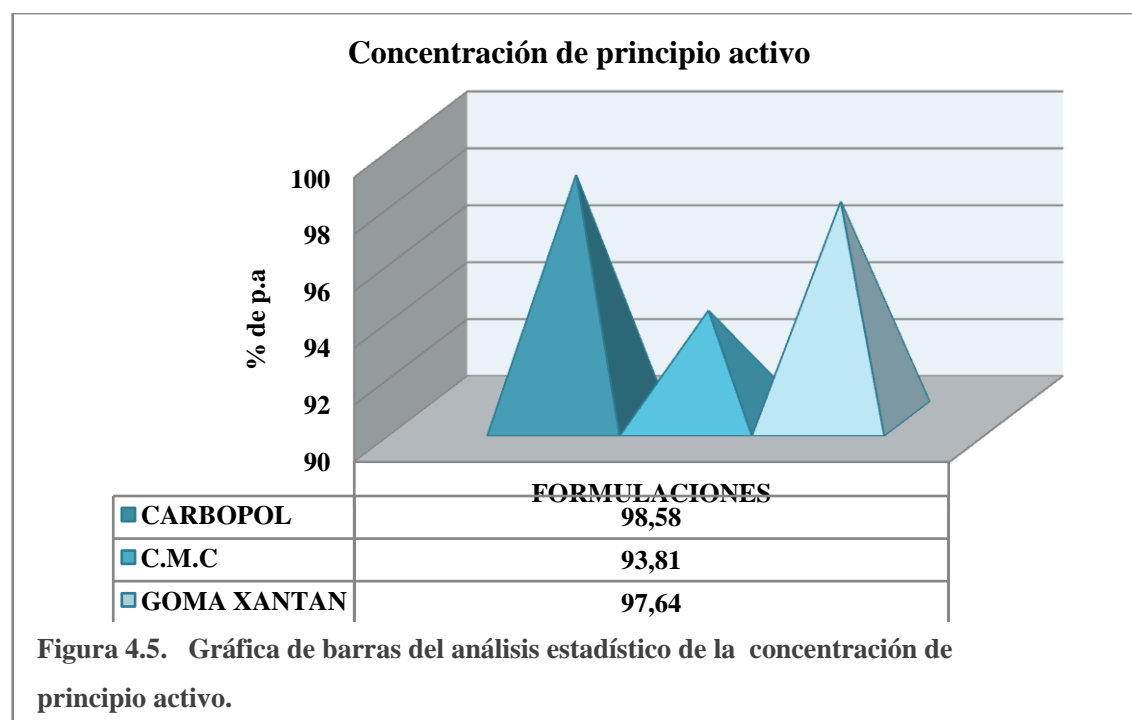
GRUPOS	PROMEDIOS
CARBOPOL	98.58
GOMA XANTAN	97.64
CMC	93.80

**Tabla 4.59. Tabla de combinaciones numéricas**

AGENTES GELIFICANTES	CARBOPOL	GOMA XANTAN	CMC
CARBOPOL			
GOMA XANTAN	0.94		
CMC	4.77	3.83	

**Tabla 4.60. Tabla de significancia**

AGENTES GELIFICANTES	CARBOPOL	GOMA XANTAN	CMC
<b>CARBOPOL</b>			
GOMA XANTAN	Dif.NO significativa.		
CMC	Dif. SIGNIFICATIVA	Dif.NO significativa.	



### Interpretación de resultados

El análisis estadístico de los datos de la concentración de principio activo de los geles de metronidazol con los diferentes agentes gelificantes determinó:

Carbopol – Goma Xantan.- No presentan diferencias significativas, por lo tanto los geles son estadísticamente iguales.

Carbopol – Carboximetilcelulosa.- Presentan diferencias significativas, por lo tanto los geles no son estadísticamente iguales.

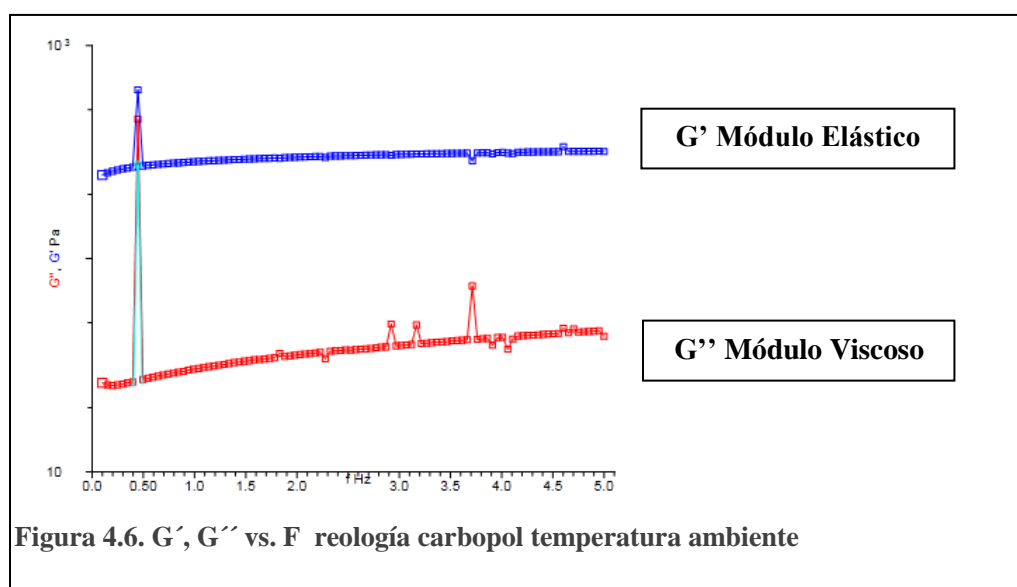
Goma Xantan – Carboximetilcelulosa.- No presentan diferencias significativas, por lo tanto los geles son estadísticamente iguales.

En base al criterio de decisión establecido, se acepta la hipótesis alternativa.

### 4.3 Comportamiento reológico

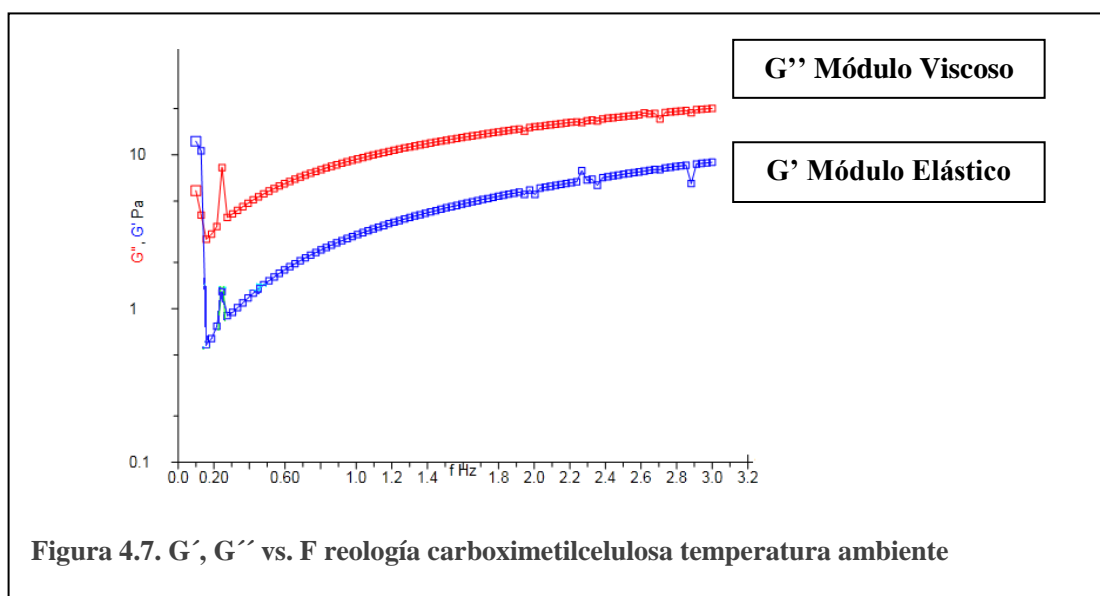
Las gráficas obtenidas de los geles de metronidazol a diferentes condiciones, se presentan a continuación en las figuras 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 4.10:

- a) **Comportamiento reológico – gel de metronidazol 1.5% con carbopol - temperatura: ambiente.**



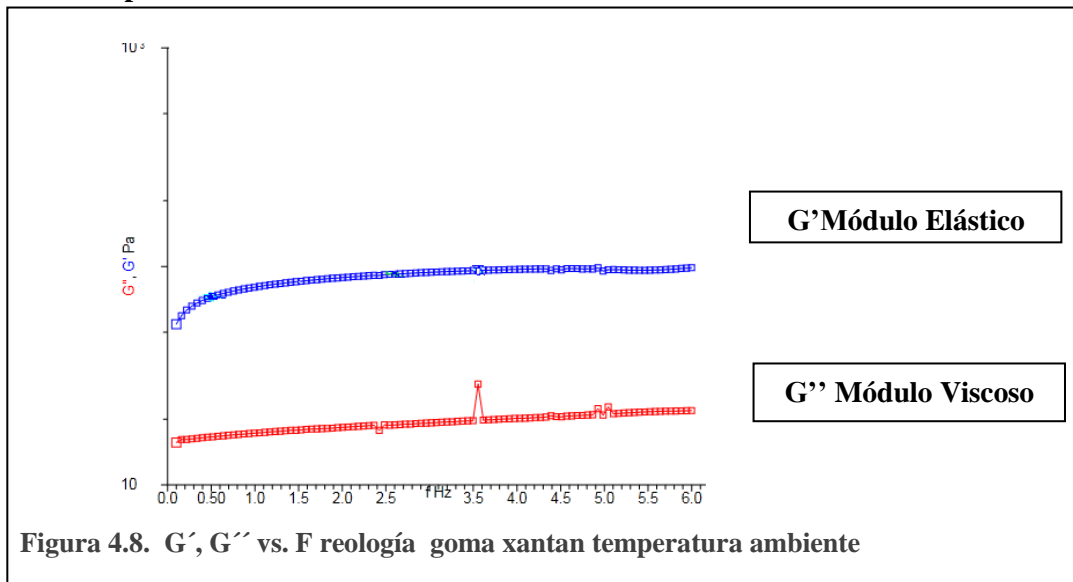
**Interpretación.** En la gráfica del módulo de viscosidad  $G''$  y el módulo de elasticidad  $G'$  vs Frecuencia, se puede observar que el gel es un fluido viscoelástico, en el cual predomina el comportamiento elástico.

- b) **Comportamiento reológico – gel de metronidazol 1.5% - con carboximetilcelulosa - temperatura: ambiente.**



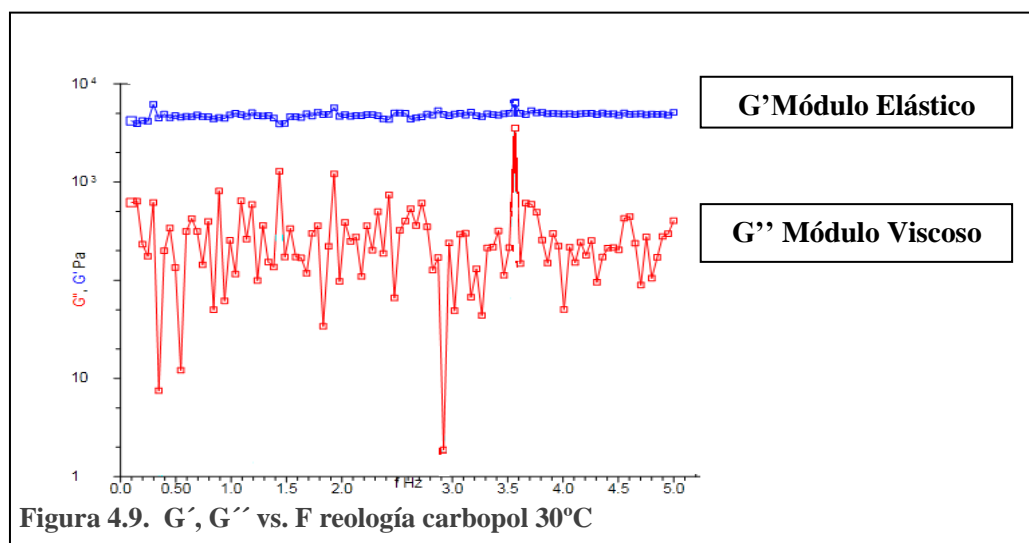
**Interpretación.** En la gráfica del módulo de viscosidad  $G''$  y el módulo de elasticidad  $G'$  vs Frecuencia, se puede observar que el gel es un fluido viscoelástico, en el cual predomina el comportamiento viscoso.

c) Comportamiento reológico – gel de metronidazol 1.5% - con goma xantan - temperatura: ambiente.



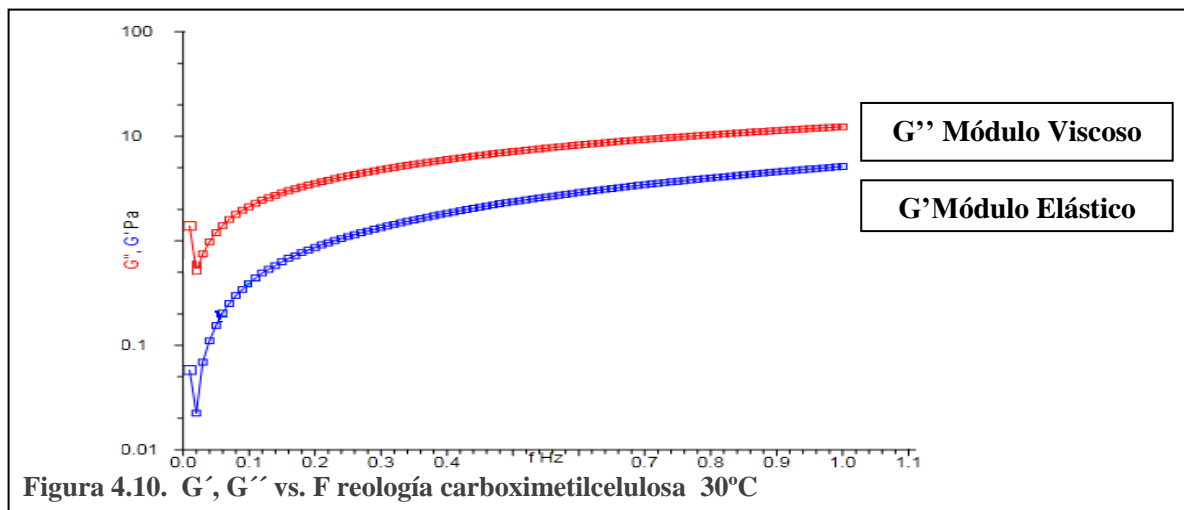
**Interpretación.** En la gráfica del módulo de viscosidad  $G''$  y el módulo de elasticidad  $G'$  vs Frecuencia, se puede observar que el gel es un fluido viscoelástico, en el cual predomina el comportamiento elástico.

d) Comportamiento reológico – gel de metronidazol 1.5% - con carbopol - temperatura:  $30^\circ\text{C}$ ; 70% H.R



**Interpretación.** En la gráfica del módulo de viscosidad  $G''$  y el módulo de elasticidad  $G'$  vs Frecuencia, se puede observar que el gel es un fluido viscoelástico, en el cual predomina el comportamiento elástico.

e) Comportamiento reológico – gel de metronidazol 1.5% - con carboximetilcelulosa - temperatura: 30°C; 70% H.R



**INTERPRETACIÓN.** En la gráfica del módulo de viscosidad  $G''$  y el módulo de elasticidad  $G'$  vs Frecuencia, se puede observar que el gel es un fluido viscoelástico, en el cual predomina el comportamiento viscoso.

#### 4.4 Estudio de estabilidad acelerada en el producto terminado.

En el estudio de estabilidad acelerada se sometió a los geles a diferentes condiciones mencionadas en el capítulo de metodología, cuyos datos se encuentran resumidos en las tablas 4.61 a 4.69 que a continuación se muestran, de las cuales se obtuvieron los datos de concentración del principio activo para realizar los cálculos del tiempo de vida útil.



**Tabla 4.61. Boletín de control de calidad durante el estudio de estabilidad.**

<b>ESTUDIO DE ESTABILIDAD</b>				
<b>PRODUCTO:</b>	Gel de Metronidazol al 1.5%		<b>LOTE N° : MGCARO1</b>	
<b>CONDICIÓN:</b>	20 °C ; 50% H.R		<b>FECHA INICIO:</b> 09 / Febrero/2011	<b>FECHA DE FINALIZACIÓN:</b> 09 / Mayo /2011
<b>PARAMETRO</b>	<b>TIEMPO CERO</b>	<b>PRIMER MES</b>	<b>SEGUNDO MES</b>	<b>TERCER MES</b>
<b>Organoléptico.</b>  Color Olor Aspecto	Ligeramente amarillo. Posee olor característico a cosmético. Semisólido homogéneo, de buena consistencia y extensibilidad.	Ligeramente amarillo. Posee olor característico a cosmético. Semisólido homogéneo, de buena consistencia y extensibilidad.	Gel ligeramente amarillo. Posee olor característico a cosmético. Semisólido homogéneo, de buena consistencia y extensibilidad	Gel ligeramente amarillo. Posee olor característico a cosmético. Semisólido homogéneo, de buena consistencia y extensibilidad
<b>Físicos:</b> pH Viscosidad (spindle 7; 50 rpm )	7.38 27843	7.33 27838	7.08 27833	6.95 26924
<b>Químico:</b> Metronidazol.	99.37 %	99.16 %	98.04 %	97.76 %
<b>Microbiológico:</b> Aerobios totales Mohos y levaduras  <b>M. Objetables:</b> Staphylococcus aureus. Pseudomona aeruginosa	< 10 ufc/g < 10 ufc/g  Ausencia Ausencia	< 10 ufc/g < 10 ufc/g  Ausencia Ausencia	< 10 ufc/g < 10 ufc/g  Ausencia Ausencia	< 10 ufc/g < 10 ufc/g  Ausencia Ausencia
<b>Observaciones:</b>				

**Nota:** Formulación N°1, condición 1

**Tabla 4.62. Boletín de control de calidad durante el estudio de estabilidad.**

<b>ESTUDIO DE ESTABILIDAD</b>				
<b>PRODUCTO:</b>	Gel de Metronidazol al 1.5%		<b>LOTE N° : MGCA01</b>	
<b>CONDICIÓN:</b>	30 °C ; 70% H.R		<b>FECHA INICIO:</b> 09 / Febrero/2011	<b>FECHA DE FINALIZACIÓN:</b> 09 / Mayo /2011
<b>PARAMETRO</b>	<b>TIEMPO CERO</b>	<b>PRIMER MES</b>	<b>SEGUNDO MES</b>	<b>TERCER MES</b>
<b>Organoléptico.</b>  Color Olor Aspecto	Ligeramente amarillo. Posee olor característico a cosmético. Semisólido homogéneo, de buena consistencia y extensibilidad.	Ligeramente amarillo. Posee olor característico a cosmético. Semisólido homogéneo, de buena consistencia y extensibilidad.	Gel ligeramente amarillo. Posee olor característico a cosmético. Semisólido homogéneo, de buena consistencia y extensibilidad	Gel ligeramente amarillo. Posee olor característico a cosmético. Semisólido homogéneo, de buena consistencia y extensibilidad
<b>Físicos:</b> pH Viscosidad (spindle 7; 50 rpm )	7.38 27843	7.32 27832	7.07 27831	6.72 26922
<b>Químico:</b> Metronidazol.	99.37 %	99.79 %	98.18 %	96.37 %
<b>Microbiológico:</b> Aerobios totales Mohos y levaduras  <b>M. Objetables:</b> Staphylococcus aureus. Pseudomona aeruginosa	< 10 ufc/g < 10 ufc/g  Ausencia Ausencia	< 10 ufc/g < 10 ufc/g  Ausencia Ausencia	< 10 ufc/g < 10 ufc/g  Ausencia Ausencia	< 10 ufc/g < 10 ufc/g  Ausencia Ausencia
<b>Observaciones:.....</b>				

**Nota:** Formulación N°1, condición 2

**Tabla 4.63. Boletín de control de calidad durante el estudio de estabilidad.**

<b>ESTUDIO DE ESTABILIDAD</b>				
<b>PRODUCTO:</b>	Gel de Metronidazol al 1.5%		<b>LOTE N° : MGCARO1</b>	
<b>CONDICIÓN:</b>	40 °C ; 70% H.R		<b>FECHA INICIO:</b> 09 / Febrero/2011	<b>FECHA DE FINALIZACIÓN:</b> 09 / Mayo /2011
<b>PARAMETRO</b>	<b>TIEMPO CERO</b>	<b>PRIMER MES</b>	<b>SEGUNDO MES</b>	<b>TERCER MES</b>
<b>Organoléptico.</b>  Color Olor Aspecto	Ligeramente amarillo. Posee olor característico a cosmético. Semisólido homogéneo, de buena consistencia y extensibilidad.	Ligeramente amarillo. Posee olor característico a cosmético. Semisólido homogéneo, de buena consistencia y extensibilidad.	Gel ligeramente amarillo. Posee olor característico a cosmético. Semisólido homogéneo, de buena consistencia y extensibilidad	Gel ligeramente amarillo. Posee olor característico a cosmético. Semisólido homogéneo, de buena consistencia y extensibilidad
<b>Físicos:</b> pH Viscosidad (spindle 7; 50 rpm )	7.38 27843	7.01 27828	7.03 27830	6.52 26919
<b>Químico:</b> Metronidazol.	99.37 %	99.85 %	98.11 %	95.74 %
<b>Microbiológico:</b> Aerobios totales Mohos y levaduras  <b>M. Objetables:</b> Staphylococcus aureus. Pseudomona aeruginosa	< 10 ufc/g < 10 ufc/g  Ausencia Ausencia	< 10 ufc/g < 10 ufc/g  Ausencia Ausencia	< 10 ufc/g < 10 ufc/g  Ausencia Ausencia	< 10 ufc/g < 10 ufc/g  Ausencia Ausencia
<b>Observaciones:.....</b>				

**Nota:** Formulación N°1, condición 3

**Tabla 4.64. Boletín de control de calidad durante el estudio de estabilidad.**

<b>ESTUDIO DE ESTABILIDAD</b>				
<b>PRODUCTO:</b>	Gel de Metronidazol al 1.5%		<b>LOTE N° : MGCMCO1</b>	
<b>CONDICIÓN:</b>	20 °C ; 50% H.R		<b>FECHA INICIO:</b> 09 / Febrero/2011	<b>FECHA DE FINALIZACIÓN:</b> 09 / Mayo /2011
<b>PARAMETRO</b>	<b>TIEMPO CERO</b>	<b>PRIMER MES</b>	<b>SEGUNDO MES</b>	<b>TERCER MES</b>
<b>Organoléptico.</b>  Color Olor Aspecto	Ligeramente amarillo. Posee olor característico a cosmético. Semisólido homogéneo, de buena consistencia y extensibilidad.	Ligeramente amarillo. Posee olor característico a cosmético. Semisólido homogéneo, de buena consistencia y extensibilidad.	Gel ligeramente amarillo. Posee olor característico a cosmético. Semisólido homogéneo, de buena consistencia y extensibilidad	Gel ligeramente amarillo. Posee olor característico a cosmético. Semisólido homogéneo, de buena consistencia y extensibilidad
<b>Físicos:</b> pH Viscosidad (spindle 7; 50 rpm )	5.27 2890	5.22 2886	5.42 2785	5.40 2695
<b>Químico:</b> Metronidazol.	98.74%	95.95 %	91.42 %	89.12 %
<b>Microbiológico:</b> Aerobios totales Mohos y levaduras  <b>M. Objetables:</b> Staphylococcus aureus. Pseudomona aeruginosa	< 10 ufc/g < 10 ufc/g  Ausencia Ausencia	< 10 ufc/g < 10 ufc/g  Ausencia Ausencia	< 10 ufc/g < 10 ufc/g  Ausencia Ausencia	< 10 ufc/g < 10 ufc/g  Ausencia Ausencia
<b>Observaciones:</b> .....				

**Nota:** Formulación N°2, condición 1

**Tabla 4.65. Boletín de control de calidad durante el estudio de estabilidad.**

<b>ESTUDIO DE ESTABILIDAD</b>				
<b>PRODUCTO:</b>	Gel de Metronidazol al 1.5%		<b>LOTE N° : MGCMCO1</b>	
<b>CONDICIÓN:</b>	30 °C ; 70% H.R		<b>FECHA INICIO:</b> 09 / Febrero/2011	<b>FECHA DE FINALIZACIÓN:</b> 09 / Mayo /2011
<b>PARAMETRO</b>	<b>TIEMPO CERO</b>	<b>PRIMER MES</b>	<b>SEGUNDO MES</b>	<b>TERCER MES</b>
<b>Organoléptico.</b>  Color Olor Aspecto	Ligeramente amarillo. Posee olor característico a cosmético. Semisólido homogéneo, de buena consistencia y extensibilidad.	Ligeramente amarillo. Posee olor característico a cosmético. Semisólido homogéneo, de buena consistencia y extensibilidad.	Gel ligeramente amarillo. Posee olor característico a cosmético. Semisólido homogéneo, de buena consistencia y extensibilidad	Gel ligeramente amarillo. Posee olor característico a cosmético. Semisólido homogéneo, de buena consistencia y extensibilidad
<b>Físicos:</b> pH Viscosidad (spindle 7; 50 rpm )	5.27 2890	5.21 2883	5.40 2782	5.38 2693
<b>Químico:</b> Metronidazol.	98.74%	97.83 %	92.39 %	88.28 %
<b>Microbiológico:</b> Aerobios totales Mohos y levaduras  <b>M. Objetables:</b> Staphylococcus aureus. Pseudomona aeruginosa	< 10 ufc/g < 10 ufc/g  Ausencia Ausencia	< 10 ufc/g < 10 ufc/g  Ausencia Ausencia	< 10 ufc/g < 10 ufc/g  Ausencia Ausencia	< 10 ufc/g < 10 ufc/g  Ausencia Ausencia
<b>Observaciones:.....</b>				

**Nota:** Formulación N°2, condición 2

**Tabla 4.66. Boletín de control de calidad durante el estudio de estabilidad.**

<b>ESTUDIO DE ESTABILIDAD</b>				
<b>PRODUCTO:</b>	Gel de Metronidazol al 1.5%		<b>LOTE N° : MGCMCO1</b>	
<b>CONDICIÓN:</b>	40 °C ; 70% H.R		<b>FECHA INICIO:</b> 09 / Febrero/2011	<b>FECHA DE FINALIZACIÓN:</b> 09 / Mayo /2011
<b>PARAMETRO</b>	<b>TIEMPO CERO</b>	<b>PRIMER MES</b>	<b>SEGUNDO MES</b>	<b>TERCER MES</b>
<b>Organoléptico.</b>  Color Olor Aspecto	Ligeramente amarillo. Posee olor característico a cosmético. Semisólido homogéneo, de buena consistencia y extensibilidad.	Ligeramente amarillo. Posee olor característico a cosmético. Semisólido homogéneo, de buena consistencia y extensibilidad.	Gel ligeramente amarillo. Posee olor característico a cosmético. Semisólido homogéneo, de buena consistencia y extensibilidad	Gel ligeramente amarillo. Posee olor característico a cosmético. Semisólido homogéneo, de buena consistencia y extensibilidad
<b>Físicos:</b> pH Viscosidad (spindle 7; 50 rpm )	5.27 2890	5.17 2882	5.38 2780	5.35 2689
<b>Químico:</b> Metronidazol.	98.74%	98.39 %	93.72 %	88.35 %
<b>Microbiológico:</b> Aerobios totales Mohos y levaduras  <b>M. Objetables:</b> Staphylococcus aureus. Pseudomona aeruginosa	< 10 ufc/g < 10 ufc/g  Ausencia Ausencia	< 10 ufc/g < 10 ufc/g  Ausencia Ausencia	< 10 ufc/g < 10 ufc/g  Ausencia Ausencia	< 10 ufc/g < 10 ufc/g  Ausencia Ausencia
<b>Observaciones:.....</b>				

**Nota:** Formulación N°2, condición 3

**Tabla 4.67. Boletín de control de calidad durante el estudio de estabilidad.**

<b>ESTUDIO DE ESTABILIDAD</b>				
<b>PRODUCTO:</b>	Gel de Metronidazol al 1.5%		<b>LOTE N° : MGCMCO1</b>	
<b>CONDICIÓN:</b>	20 °C ; 50% H.R		<b>FECHA INICIO:</b> 09 / Febrero/2011	<b>FECHA DE FINALIZACIÓN:</b> 09 / Mayo /2011
<b>PARAMETRO</b>	<b>TIEMPO CERO</b>	<b>PRIMER MES</b>	<b>SEGUNDO MES</b>	<b>TERCER MES</b>
<b>Organoléptico.</b>  Color Olor Aspecto	Ligeramente amarillo. Posee olor característico a cosmético. Semisólido homogéneo, de buena consistencia y extensibilidad.	Ligeramente amarillo. Posee olor característico a cosmético. Semisólido homogéneo, de buena consistencia y extensibilidad.	Gel ligeramente amarillo. Posee olor característico a cosmético. Semisólido homogéneo, de buena consistencia y extensibilidad	Gel ligeramente amarillo. Posee olor característico a cosmético. Semisólido homogéneo, de buena consistencia y extensibilidad
<b>Físicos:</b> pH Viscosidad (spindle 7; 50 rpm )	6.20 3482	6.15 3478	6.20 3473	6.11 3367
<b>Químico:</b> Metronidazol.	98.81%	98.04 %	97.35 %	96.38 %
<b>Microbiológico:</b> Aerobios totales Mohos y levaduras  <b>M. Objetables:</b> Staphylococcus aureus. Pseudomona aeruginosa	< 10 ufc/g < 10 ufc/g  Ausencia Ausencia	< 10 ufc/g < 10 ufc/g  Ausencia Ausencia	< 10 ufc/g < 10 ufc/g  Ausencia Ausencia	< 10 ufc/g < 10 ufc/g  Ausencia Ausencia
<b>Observaciones:.....</b>				

**Nota:** Formulación N°3, condición 1

**Tabla 4.68. Boletín de control de calidad durante el estudio de estabilidad.**

<b>ESTUDIO DE ESTABILIDAD</b>				
<b>PRODUCTO:</b>	Gel de Metronidazol al 1.5%		<b>LOTE N° : MGCMCO1</b>	
<b>CONDICIÓN:</b>	30 °C ; 70% H.R		<b>FECHA INICIO:</b> 09 / Febrero/2011	<b>FECHA DE FINALIZACIÓN:</b> 09 / Mayo /2011
<b>PARAMETRO</b>	<b>TIEMPO CERO</b>	<b>PRIMER MES</b>	<b>SEGUNDO MES</b>	<b>TERCER MES</b>
<b>Organoléptico.</b>  Color Olor Aspecto	Ligeramente amarillo. Posee olor característico a cosmético. Semisólido homogéneo, de buena consistencia y extensibilidad.	Ligeramente amarillo. Posee olor característico a cosmético. Semisólido homogéneo, de buena consistencia y extensibilidad.	Gel ligeramente amarillo. Posee olor característico a cosmético. Semisólido homogéneo, de buena consistencia y extensibilidad	Gel ligeramente amarillo. Posee olor característico a cosmético. Semisólido homogéneo, de buena consistencia y extensibilidad
<b>Físicos:</b> pH Viscosidad (spindle 7; 50 rpm )	6.20 3482	6.14 3475	6.17 3469	6.09 3363
<b>Químico:</b> Metronidazol.	98.81%	98.11 %	97.21 %	95.39 %
<b>Microbiológico:</b> Aerobios totales Mohos y levaduras  <b>M. Objetables:</b> Staphylococcus aureus. Pseudomona aeruginosa	< 10 ufc/g < 10 ufc/g  Ausencia Ausencia	< 10 ufc/g < 10 ufc/g  Ausencia Ausencia	< 10 ufc/g < 10 ufc/g  Ausencia Ausencia	< 10 ufc/g < 10 ufc/g  Ausencia Ausencia
<b>Observaciones:</b> .....				

**Nota:** Formulación N°3, condición 2



**Tabla 4.69. Boletín de control de calidad durante el estudio de estabilidad.**

<b>ESTUDIO DE ESTABILIDAD</b>				
<b>PRODUCTO:</b>	Gel de Metronidazol al 1.5%		<b>LOTE N° : MGCMCO1</b>	
<b>CONDICIÓN:</b>	40 °C ; 70% H.R		<b>FECHA INICIO:</b> 09 / Febrero/2011	<b>FECHA DE FINALIZACIÓN:</b> 09 / Mayo /2011
<b>PARAMETRO</b>	<b>TIEMPO CERO</b>	<b>PRIMER MES</b>	<b>SEGUNDO MES</b>	<b>TERCER MES</b>
<b>Organoléptico.</b>  Color Olor Aspecto	Ligeramente amarillo. Posee olor característico a cosmético. Semisólido homogéneo, de buena consistencia y extensibilidad.	Ligeramente amarillo. Posee olor característico a cosmético. Semisólido homogéneo, de buena consistencia y extensibilidad.	Gel ligeramente amarillo. Posee olor característico a cosmético. Semisólido homogéneo, de buena consistencia y extensibilidad	Gel ligeramente amarillo. Posee olor característico a cosmético. Semisólido homogéneo, de buena consistencia y extensibilidad
<b>Físicos:</b> pH Viscosidad (spindle 7; 50 rpm )	6.20 3482	6.13 3463	6.14 3465	6.06 3360
<b>Químico:</b> Metronidazol.	98.81%	99.23 %	97.97 %	94.49 %
<b>Microbiológico:</b> Aerobios totales Mohos y levaduras  <b>M. Objetables:</b> Staphylococcus aureus. Pseudomona aeruginosa	< 10 ufc/g < 10 ufc/g  Ausencia Ausencia	< 10 ufc/g < 10 ufc/g  Ausencia Ausencia	< 10 ufc/g < 10 ufc/g  Ausencia Ausencia	< 10 ufc/g < 10 ufc/g  Ausencia Ausencia
<b>Observaciones:.....</b>				

**Nota:** Formulación N°3, condición 3

#### 4.4.1 Cálculo del tiempo de vida útil mediante el método de Arrhenius

##### Gel de metronidazol formulado con carbopol.

Los datos de concentración de principio activo obtenidos durante el estudio de estabilidad a diferentes condiciones del gel de metronidazol, se muestran en la siguiente tabla 4.70:

**Tabla 4.70. Datos de la concentración de principio activo: Carbopol.**

Tiempo (días)	Concentración de principio activo ( % )		
	20°C; 50% H.R	30°C ; 70% H.R	40°C ; 70% H.R
0	99.37	99.37	99.37
30	99.16	99.79	99.85
60	98.04	98.18	98.11
90	97.76	96.37	95.74

**Nota:**Formulación # 1 - agente gelificante: carbopol

##### Determinación del orden cinético de reacción

Los datos de la concentración del principio activo y cálculos para la determinación del orden de reacción se muestran en las tablas 4.71, 4.72, 4.73.

##### ORDEN CERO

**Tabla 4.71. Datos y regresión lineal para orden cero. Agente gelificante: carbopol**

Tiempo (días)	Concentración de principio activo ( % )		
	20°C; 50% H.R	30°C ; 70% H.R	40°C ; 70% H.R
<b>0</b>	99.37	99.37	99.37
<b>30</b>	99.16	99.79	99.85
<b>60</b>	98.04	98.18	98.11
<b>90</b>	97.76	96.37	95.74
<b>A</b>	99.475	100.019	100.162
<b>B</b>	-0.019833333	-0.035366667	-0.0421
<b>R</b>	-0.959060117	-0.894203613	-0.887200974

## ORDEN UNO

**Tabla 4.72. Datos y regresión lineal para orden uno. Agente gelificante: carbopol**

Tiempo	Ln ( % principio activo)		
(días)	20°C ; 50% H.R	30°C ; 70% H.R	40°C ; 70% H.R
0	4.598850257	4.598850257	4.598850257
30	4.596734707	4.603067978	4.60366906
60	4.585375559	4.586802529	4.586089298
90	4.582515495	4.56819495	4.561636184
A	4.59992352	4.605463634	4.606944497
B	-0.000201211	-0.000360771	-0.00043074
R	-0.959078285	-0.894257383	-0.887007093

## ORDEN DOS

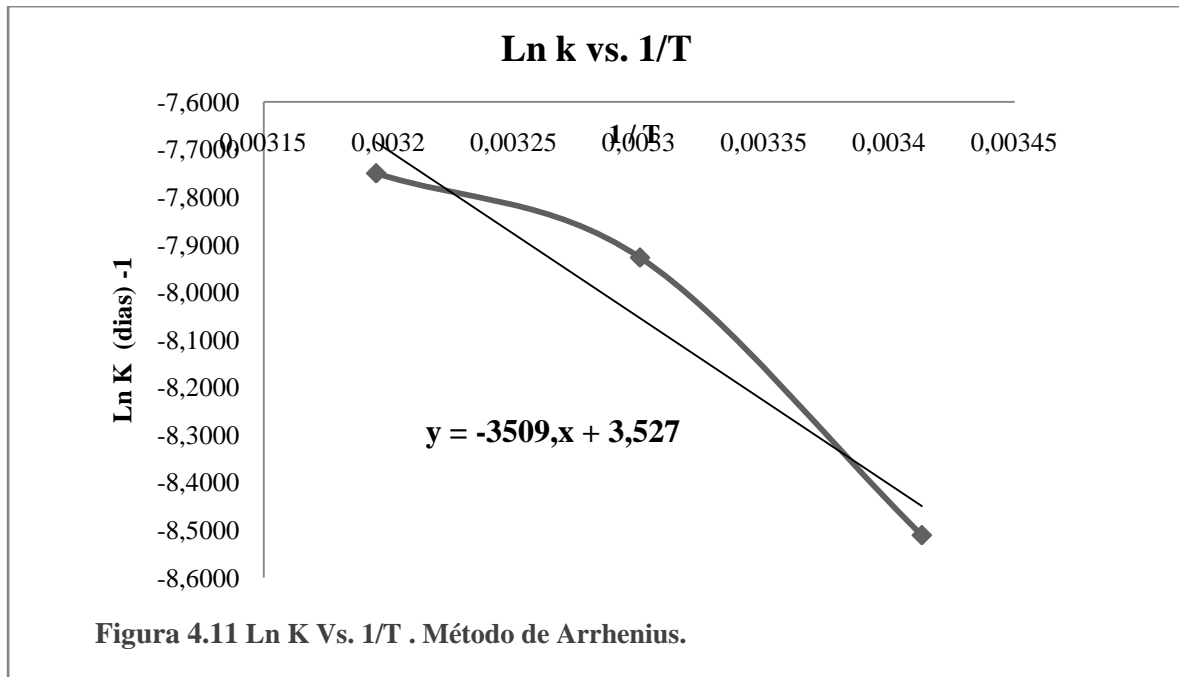
**Tabla 4.73. Datos y regresión lineal para orden dos. Agente gelificante: carbopol**

Tiempo	1 / ( % principio activo)		
(días)	20°C ; 50% H.R	30°C ; 70% H.R	40°C ; 70% H.R
0	0.010063399	0.010063399	0.010063399
30	0.010084712	0.010021044	0.010015023
60	0.010199918	0.010185374	0.010192641
90	0.010229133	0.010376673	0.010444955
A	0.01005243	0.009996	0.009980662
B	2.04135E-06	3.6805E-06	4.40762E-06
R	0.959096484	0.894285606	0.886779895

Datos obtenidos del cálculo de la constante de velocidad se muestran en la tabla 4.74 y su respectiva gráfica que se muestra en la figura 4.11.

**Tabla 4.74. Datos de las constantes de velocidad – agente gelificante: carbopol**

Temperatura (°C)	Temperatura (°K)	1/T	K (días) -1	Ln K
20	293	0.003412969	0.000201211	-8.5112
30	303	0.00330033	0.000360771	-7.9273
40	313	0.003194888	0.00043074	-7.7500



#### Ecuación de Arrhenius.

$$\ln K = \ln A - \frac{E}{RT} \qquad \ln K = 3.5279 - 3509.4 \left( \frac{1}{T} \right)$$

Dónde:

- Ordenada al origen =  $\ln A = 3.5279377$
- Pendiente =  $(-E/RT) = -3509.445$

$$T = 25^\circ\text{C} = 298^\circ\text{K}$$

$$\ln K = 3.5279 - 3509.4 \left( \frac{1}{298} \right)$$

$$\ln K = -8.2487236 \quad K = e^{-8.2487236} \quad K = 0.000261592 \text{ dias}^{-1}$$

Por lo tanto:

$$t_{90} = \frac{0.105}{K_{25}} = \frac{0.105}{0.000261592} = 401.38 \text{ dias}$$

### Gel de metronidazol formulado con carboximetilcelulosa.

Los datos de concentración de principio activo obtenidos durante el estudio de estabilidad a diferentes condiciones del gel de metronidazol, se muestran en la tabla 4.75:

**Tabla 4.75. Datos de la concentración de principio activo. Ag. Gelificante: C.M.C**

Tiempo (días)	Concentración de principio activo ( % )		
	20°C; 50% H.R	30°C ; 70% H.R	40°C ; 70% H.R
0	98.74	98.74	98.74
30	95.95	97.83	98.39
60	91.42	92.39	93.72
90	89.11	88.28	88.35

**Nota:** C.M.C = Carboximetilcelulosa.

### Determinación del orden cinético de reacción

Para la determinación del orden cinético de reacción se realizaron los cálculos que se encuentran en las tablas 4.76, 4.77, 4.78.

#### ORDEN CERO

**Tabla 4.76. Datos y regresión lineal para orden cero. Agente gelificante: Carboximetilcelulosa**

Tiempo (días)	Concentración de principio activo ( % )		
	20°C; 50% H.R	30°C ; 70% H.R	40°C ; 70% H.R
0	98.74	98.74	98.74
30	95.95	97.83	98.39
60	91.42	92.39	93.72
90	89.11	88.28	88.35
A	98.818	99.833	100.176
B	-0.1114	-0.122733333	-0.119466667
R	-0.992548246	-0.969870663	-0.949887518

### ORDEN UNO

**Tabla 4.77. Datos y regresión lineal para orden uno. Agente gelificante:**  
**Carboximetilcelulosa**

Tiempo (días)	Ln ( % principio activo)		
	20°C; 50% H.R	30°C ; 70% H.R	40°C ; 70% H.R
0	4.592490133	4.592490133	4.592490133
30	4.563827222	4.583231278	4.588939173
60	4.515464273	4.526018748	4.540311614
90	4.489871562	4.480513581	4.481306199
A	4.593846097	4.604534763	4.608088684
B	-0.001187396	-0.001310474	-0.001273931
R	-0.992785777	-0.968762002	-0.947659118

### ORDEN DOS

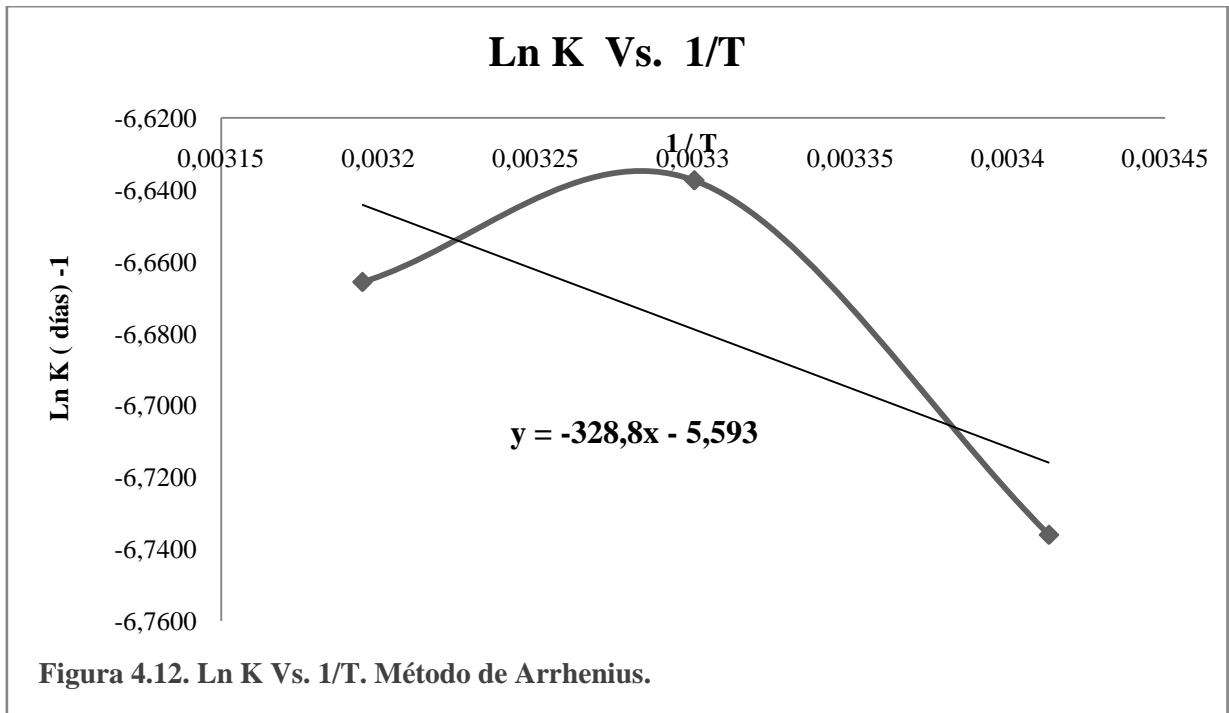
**Tabla 4.78. Datos y regresión lineal para orden dos. Agente gelificante:**  
**Carboximetilcelulosa**

Tiempo (días)	1 / ( % principio activo)		
	20°C; 50% H.R	30°C ; 70% H.R	40°C ; 70% H.R
0	0.010127608	0.010127608	0.010127608
30	0.010422095	0.010221813	0.010163635
60	0.010938525	0.010823682	0.010670081
90	0.011222085	0.011327594	0.011318619
A	0.0101	0.0100	0.0100
B	0.000012666	0.000014006	0.000013598
R	0.992893	0.9674999	0.945251

Datos obtenidos del cálculo de la constante de velocidad, se muestran en la tabla 4.79 y su respectiva gráfica que se muestra en la figura 4.12.

**Tabla 4.79. Datos de las constantes de velocidad. Agente gelificante:**  
**Carboximetilcelulosa**

Temperatura (°C)	Temperatura (°K)	1/T	K (días) -1	Ln K
20	293	0.003412969	0.001187396	-6.7360
30	303	0.00330033	0.001310474	-6.6374
40	313	0.003194888	0.001273931	-6.6656



**Ecuación de Arrhenius.**

$$\ln K = \ln A - \frac{E}{RT} \qquad \ln K = -5.5936 - 328.85 \left( \frac{1}{T} \right)$$

**Dónde:**

- Ordenada al origen =  $\ln A = -5.593575891$
- Pendiente =  $(-E/RT) = -328.84717335$

$$T = 25^{\circ}\text{C} = 298 \text{ }^{\circ}\text{K}$$

$$\ln K = -5.5936 - 328.85 \left( \frac{1}{298} \right)$$

$$\ln K = -6.6970898 \qquad K = e^{-6.6970898} \qquad K = 0.0012344 \text{ días}^{-1}$$

Por lo tanto:

$$t_{90} = \frac{0.105}{K_{25}} = \frac{0.105}{0.001234499} = 85.95 \text{ dias}$$

### Gel de metronidazol formulado con goma xantan.

Los datos de concentración de principio activo obtenidos durante el estudio de estabilidad a diferentes condiciones del gel de metronidazol, se muestran en la tabla 4.80:

**Tabla 4.80. Datos de la concentración de principio activo. Agente gelificante: Goma xantan**

Tiempo (días)	Concentración de principio activo ( % )		
	20°C ; 50% H.R	30°C ; 70% H.R	40°C ; 70% H.R
0	98.81	98.81	98.81
30	98.04	98.11	99.23
60	97.35	97.21	97.97
90	96.38	95.39	94.49

### Determinación del orden cinético de reacción

Para la determinación del orden cinético de reacción se realizaron cálculos con la concentración del principio activo y se encuentran en las tablas 4.81, 4.82, 4.83.

#### ORDEN CERO

**Tabla 4.81. Datos y regresión lineal para orden cero. Agente gelificante: Goma xantan**

Tiempo (días)	Concentración de principio activo ( % )		
	20°C ; 50% H.R	30°C ; 70% H.R	40°C ; 70% H.R
0	98.81	98.81	98.81
30	98.04	98.11	99.23
60	97.35	97.21	97.97
90	96.38	95.39	94.49
A	98.842	99.054	99.758
B	-0.0266	-0.0372	-0.0474
R	-0.997422079	-0.973805677	-0.852016519



### ORDEN UNO

**Tabla 4.82. Datos y regresión lineal para orden uno. Agente gelificante: Goma xantan**

Tiempo (días)	Ln ( % principio activo)		
	20°C; 50% H.R	30°C ; 70% H.R	40°C ; 70% H.R
0	4.593198814	4.593198814	4.593198814
30	4.585375559	4.586089298	4.597440388
60	4.578312732	4.576873587	4.584661309
90	4.568298711	4.557973751	4.548494009
A	4.593560924	4.595767498	4.602982654
B	-0.00027254	-0.00038297	-0.00048964
R	-0.9972	-0.9727	-0.8512

### ORDEN DOS

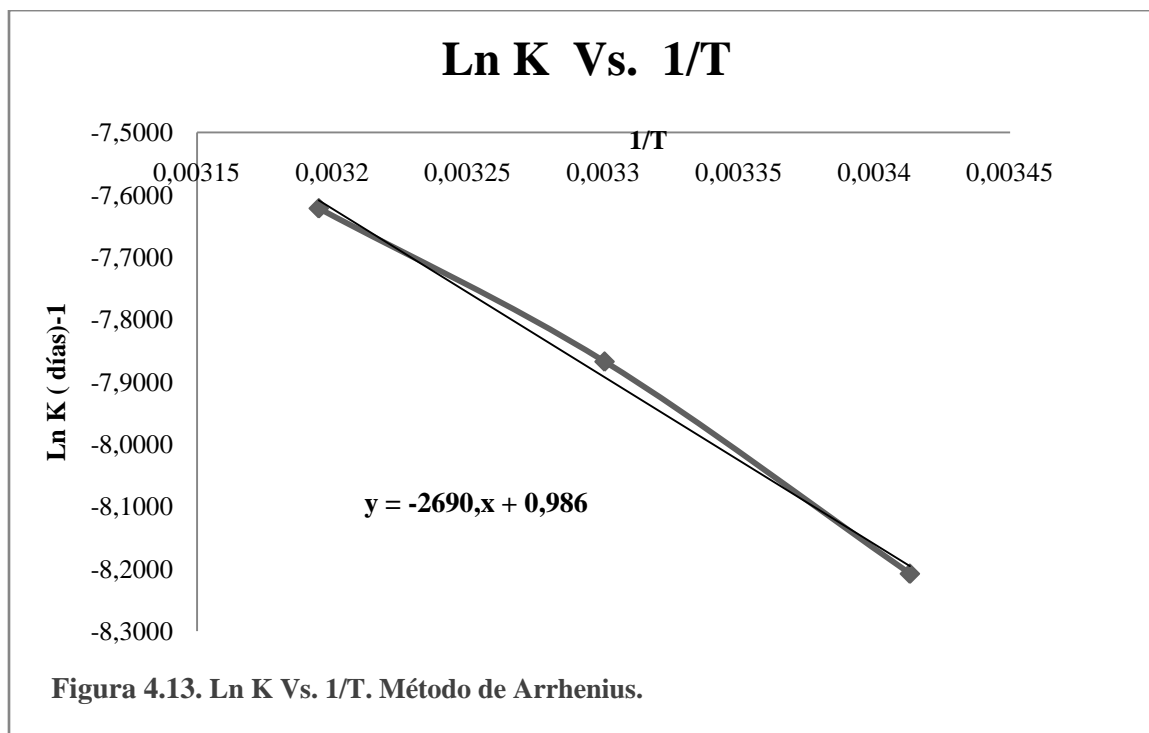
**Tabla 4.83. Datos y regresión lineal para orden dos. Agente gelificante: Goma xantan**

Tiempo (días)	1 / ( % principio activo)		
	20°C; 50% H.R	30°C ; 70% H.R	40°C ; 70% H.R
0	0.010120433	0.010120433	0.010120433
30	0.010199918	0.010192641	0.010077598
60	0.010272214	0.010287008	0.010207206
90	0.010375597	0.010483279	0.01058313
A	0.0101	0.0101	0.0100
B	0.0000027926	0.00000394	0.00000506
R	0.9969	0.9715	0.8503

Datos obtenidos del cálculo de la constante de velocidad, se muestran en la tabla 4.84 y su respectiva gráfica que se muestra en 4.13.

**Tabla 4.84. Datos de las constantes de velocidad – agente gelificante: goma xantan**

Temperatura (°C)	Temperatura (°K)	1/T	K (días) -1	Ln K
20	293	0.003412969	0.00027254	-8.2077
30	303	0.00330033	0.00038297	-7.8676
40	313	0.003194888	0.00048964	-7.6218



#### Ecuación de Arrhenius.

$$\ln K = \ln A - \frac{E}{RT} \qquad \ln K = 0.9864 - 2690.3 \left( \frac{1}{T} \right)$$

#### Dónde:

- Ordenada al origen =  $\ln A = 0.986354181$
- Pendiente =  $(-E/RT) = -2690.316322$

$$T = 25^{\circ}\text{C} = 298^{\circ}\text{K}$$

$$\ln K = 0.9864 - 2690.3 \left( \frac{1}{298} \right)$$

$$\ln K = -8.0415529 \qquad K = e^{-8.0415529} \qquad K = 0.0003218 \text{ días}^{-1}$$

Por lo tanto:

$$t_{90} = \frac{0.105}{K_{25}} = \frac{0.105}{-0.0003211809} = 326.28 \text{ días}$$

**Tabla 4.85. Período de vida útil**

<b>FORMULACIÓN</b>	<b>AGENTE GELIFICANTE</b>	<b>DÍAS</b>
Formulación 1	Carbopol	401.38
Formulación 2	Carboximetilcelulosa	85.05
Formulación 3	Agente gelificante	326.28

## 5 CAPITULO V

### 5.1 Conclusiones

- 1) En la etapa de la pre-formulación se logró determinar las concentraciones adecuadas de los tres agentes gelificantes, las cuales son; Carbopol 1%, Carboximetilcelulosa 2% (Al elaborar la fórmula de manufactura se realizó una reformulación, por lo que la concentración utilizada fue 3% de carboximetilcelulosa), Goma xantan 1.5%, las cuales fueron seleccionada por el aspecto físico:

**Carbopol 1%.-** En esta formulación se obtuvo un gel, con aspecto ligeramente parecido a un cremigel.

**Carboximetilcelulosa 3%.-** La formulación N°2 presentó un ligero problema por cambio de materia prima, por lo que al determinar la concentración de gelificación adecuada se obtuvo en primera instancia como dato 2%, pero al momento de realizar la manufactura para el lote se produjo una reformulación en la cual el 3% de C.M.C es el adecuado para obtener un gel de características fisicoquímicas adecuadas.

**Goma xantan 1.5%.-** La concentración descrita es menor en relación a la de Carboximetilcelulosa, tomando en cuenta que poseen características semejantes como materia prima. En la elaboración del gel la adición de principio activo tuvo un efecto distinto al de las dos fórmulas anteriores, es decir, se produjo un aumento de la viscosidad.

- 2) El estudio estadístico en la fase de pre-formulación de los datos de concentración del agente gelificante y las medidas de viscosidad determinó que existe una diferencia significativa entre los mismos, por lo tanto cada gel posee sus propias característica, motivo por el cual las tres formulaciones fueron sometidas a estudio de estabilidad acelerada.
- 3) En la etapa de pre-formulación de la investigación se observó que la adición de principio activo en las formulaciones que contiene carbopol y carboximetilcelulosa, provocó fluidez en la concentración de gelificación determinada inicialmente.
- 4) La formulación N° 1; N° 2 y N° 3 cumplen con las especificaciones tanto organolépticas, físicas, químicas y microbiológicas.
- 5) Los controles microbiológicos de los geles de metronidazol permiten concluir que en el recuento total de microorganismos aerobios y en el recuento total combinado de hongos

filamentosos y levaduras se encuentran dentro de los parámetros establecidos por la USP 32. Así como la ausencia de los microorganismos objetables específicos para la forma farmacéutica. Por lo tanto se puede concluir que las materias primas y el proceso de elaboración del producto fue desarrollado dentro de los parámetros establecidos, es decir, se cumplieron con las buenas prácticas de manufactura.

- 6) El parámetro de pH estadísticamente no presentan variación significativa durante el tiempo de estudio en la Formulación N° 1; N° 2 y N° 3, en las cuales el agente gelificante varia. Además el estudio estadístico determinó que existe una diferencia significativa entre las formulaciones. Por lo tanto el análisis estadístico del ANOVA en cuanto al pH establece que no existe una diferencia significativa entre los tiempos, es decir, que estadísticamente el pH no ha cambiado durante su tiempo de vida útil independientemente de la formulación desde el tiempo cero hasta tiempo noventa.
- 7) El parámetro de viscosidad estadísticamente no presenta variación significativa durante el tiempo de estudio en la Formulación N° 1; N° 2 y N° 3, en las cuales el agente gelificante varia y simultáneamente establece que existe una diferencia significativa entre las formulaciones. Por lo tanto el análisis estadístico del ANOVA en cuanto a la viscosidad establece que no existe una diferencia significativa entre los tiempos, es decir, que estadísticamente la viscosidad no ha cambiado durante su tiempo de vida útil independientemente de la formulación desde el tiempo cero hasta tiempo noventa.
- 8) La concentración de principio activo estadísticamente no presenta variación significativa durante el tiempo de estudio en la Formulación N° 1; N° 2 y N° 3, en las cuales el agente gelificante varia. Por lo tanto el análisis estadístico del ANOVA en cuanto al tiempo de degradación establece que no existe una diferencia significativa entre los tiempos, es decir, que estadísticamente la concentración de principio activo no ha cambiado durante su tiempo de vida útil independientemente de la formulación desde el tiempo cero hasta tiempo noventa
- 9) La herramienta estadística de Tukey con un nivel de confianza del 95%, permite establecer grupos y diferencias estadísticas entre los mismos, concluyéndose lo siguiente:  
Se establecieron dos grupos:  
GRUPO 1.- Las mejores formulaciones, entre las cuales se encuentran la formulación 1- agente gelificante carbopol y la formulación 3- agente gelificante goma xantan.  
GRUPO 2.- La peor formulación siendo esta la constituida por el agente gelificante carboximetilcelulosa.

10) La conclusión anteriormente descrita es obtenida con el siguiente fundamento estadístico.

GRUPO 1.- La formulación 1 y formulación 3 no presentan diferencias significativas en el tiempo y se mantienen dentro de los rangos establecidos para cada ensayo de los controles de calidad.

GRUPO 2.- La formulación 2 presenta diferencia significativa con respecto al grupo 1, además se encuentra fuera del rango establecido para la concentración de principio activo, siendo este uno de los controles de calidad más importantes.

11) El comportamiento reológico de los geles, se determinó en el reómetro de geometría plana obteniéndose como resultado que los tres geles tienen un comportamiento viscoelástico, determinado en las gráficas mediante los módulos viscoso ( $G''$ ) y elástico ( $G'$ ), a temperatura ambiente:

**Gel de metronidazol al 1.5% - Agente gelificante – carbopol.-** Predomina el comportamiento elástico.

**Gel de metronidazol al 1.5% - Agente gelificante – carboximetilcelulosa.-** Predomina el comportamiento viscoso.

**Gel de metronidazol al 1.5% - Agente gelificante – Goma xantan.-** Predomina el comportamiento elástico.

12) La temperatura posee una gran influencia sobre el comportamiento reológico de los geles elaborados, es decir, que el almacenamiento del producto debe ser en condiciones de temperatura y humedad controladas, evitando elevaciones drásticas de temperatura.

13) El estudio de estabilidad por el método de Arrhenius permitió determinar lo siguiente:

Formulación N° 1.- Tiene un tiempo de vida útil es 401.38 días.

Formulación N° 2.- Tiene un tiempo de vida útil es 85.05 días

Formulación N° 3.- Tiene un tiempo de vida útil es 326.28 días

14) Se diseñó y formuló un gel de uso tópico a base de metronidazol, para el tratamiento de acné rosáceo y se realizó estudio de estabilidad por el método de Arrhenius, en el cual se determinó que las mejores formulaciones fueron las que contienen como agentes gelificantes carbopol y goma xantan. Siendo de las dos formulaciones aquella que contiene al agente gelificante carbopol porque tiene el mejor tiempo de vida útil.

## **5.2 Recomendaciones**

Para la presente investigación se sugiere:

- 1) La inestabilidad producida en la formulación N°2, se debe a que el pH es ácido, a pesar de encontrarse dentro de las especificaciones, la adición de un regulador de pH podría mejorar el tiempo de vida útil.
- 2) La determinación de la mejor formulación se realizó desde el punto de vista químico y estadístico por lo que se propone realizar un estudio in-vivo de la misma, para complementar la investigación estableciendo poblaciones y efectividad en las mismas.

## 6 BIBLIOGRAFÍA

- Alcrudo, F. (1995). *Obtenido de Reología* . Recuperado el 18 de 02 de 2012, de Reología no newtoniana: [http://www.unizar.es/dctmf/jblasco/pfc\\_reologia/resumen.doc](http://www.unizar.es/dctmf/jblasco/pfc_reologia/resumen.doc)
- Aulton. E, M. (2004). *Farmacia - La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas*. Madrid: Elsevier.
- Avendaño, C. (2001). *Introducción a la química farmacéutica* (2a ed.). España: McGraw-Hill.
- Banker, G. y. (2006). *Modern pharmaceuticals* (4a ed.). New York: Taylor& Francis library.
- Barnes. H, J. (1989). *An introduction to reology*. Recuperado el 12 de 01 de 2012, de [http://books.google.com.ec/books/about/An\\_Introduction\\_to\\_Rheology.html?id=B1e0uxFg4oYC&redir\\_esc=y](http://books.google.com.ec/books/about/An_Introduction_to_Rheology.html?id=B1e0uxFg4oYC&redir_esc=y)
- Budavari, S. (1989). *The Index Merck: An encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals*. New York: Merck.
- Calam, D. ., (1999). *British Pharmacopoeia Commission*. Londres: TSO publications centre.
- CONASA. (2010). *Cuadro nacional de medicamentos básicos*. Quito: Publiasesores.
- Convention, U. S. (2009). *United States Pharmacopoeia*. Washington: Collins Printers.
- Cumbreño, S. y. (2004). *Procedimientos normalizados de trabajo-PN/L/FF/002/00*. Recuperado el 13 de 02 de 2012, de [http://apps.elsevier.es/wtermarck/ctl\\_servlet?\\_f=10&pident\\_articulo=13061223&pident\\_usuario=0&pcontactid=&pident\\_revista=4&ty=72&accion=L&origen=zonadelectura&web=http://zl.elsevier.es&lan=es&fichero=4v23n04a13061223pdf001.pdf](http://apps.elsevier.es/wtermarck/ctl_servlet?_f=10&pident_articulo=13061223&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=4&ty=72&accion=L&origen=zonadelectura&web=http://zl.elsevier.es&lan=es&fichero=4v23n04a13061223pdf001.pdf)
- De la Cadena, M. (2011). *Sistemas dispersos*. Material de aula. Quito: UCE.
- Vives, E. A., Ventriglia, M. V., & Medvedovsky, D. (2004). *Nitroimidazoles y Nitrofuranos*. Recuperado el 13 de 02 de 2012, de <http://farmacomedia.files.wordpress.com/2010/05/nitroimidazoles-y-nitrofuranos.pdf>
- Fabella, R. (2002). *Fundamentos de dermatología*. Medellín: Quebecor World
- Fernandez, I. (2000). *Metronidazol*. Recuperado el 01 de 2012, de <http://www.infecto.edu.uy/terapeutica/atbfa/metro/METRONIDAZOL.htm>
- Fitz, P., & B, T. (2005). *Dermatology in general medicine*. McGraw Hill.
- García. Q, J. (2008). *Fluidos Viscosos*. Obtenido de Fluidos Viscosos: <http://rua.ua.es/dspace/bitstream/10045/3623/1/tema2RUA.pdf>
- Gennaro. R, A. (2003). *Farmacia práctica de remington* (20a ed., Vol. I). Buenos Aires: Medica Panamericana.
- Granada, U. d. (2002). *Real famacopea española* (2a ed.). Granada - España.



Grupoinfonet. (2000). *Saber de ciencias*. Recuperado el 19 de 01 de 2012, de Sistemas dispersos.: <http://www.saberdeciencias.com.ar/index.php/apuntes-de-quimica/133-quimica-sistemas-dispersos-soluciones-coloides>

Helman, J. (1981). *Farmacotécnica teórica y práctica* (Vol. VII). México: Continental .

Herrera. R, G. L. (2006). *Determinación de la bioequivalencia de dos formulaciones orales de metronidazol*. Recuperado el 01 de 2012, de <http://itzamna.bnct.ipn.mx:8080/dspace/bitstream/123456789/3393/1/DETERMINACIONBIOEQUIV.pdf>

Instituto Químico Biológico. (2010). *Vademecum farmacéutico*. Recuperado el 27 de 01 de 2012, de <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/m038.htm>

Levine, I. N. (1996). *Fisicoquímica* (4a ed., Vol. 2). España: McGraw Hill.

Liberman, M. (1904). *Farmacopean de los Estados Unidos de Mexico*. México: Papeleria continental.

Lieberman, H. (1986). *The theory and practice of industrial pharmaceutical*. Recuperado 02 25, 2012, de Emulsiones: [http://docencia.izt.uam.mx/ferm/uueeaa/material\\_adicional/presentaciones\\_pdf/emulsiones1.pdf](http://docencia.izt.uam.mx/ferm/uueeaa/material_adicional/presentaciones_pdf/emulsiones1.pdf)

Loiacono, L. (2010). *La piel. Obtenido de Anatomía y fisiología*. Recuperado el 20 de 02 de 2012, de <http://www.alfinal.com/cent/semana2.php>

Luque, J. (2011). *La piel*. Obtenido de Dermis: <http://www.encyclopediasalud.com/definiciones/piel-estructura?anterior=epidermis>

Machaca.F, M. (2013). *Real farmacopea española* (2a ed.). Barcelona - España.

Mampaso, J. C. (1993). *La prevención sostenible*. Recuperado el 15 de 02 de 2012, de Los envases de medicamentos: <http://www.conama8.org/modulodocumentos/documentos/CTs/CT147.pdf>

Marks, J. G. (2007). *Epidermis*. Recuperado el 15 de 01 de 2012, de Principles of dermatology: <http://es.wikipedia.org/wiki/Epidermis>

Martinez.S, M. A. (2004). *Estabilidad de farmacos y medicamentos*. Recuperado el 20 de 02 de 2012. Obtenido de [http://personal.us.es/mfarevalo/recursos/tec\\_far/estabilidad-medicamentos.pdf](http://personal.us.es/mfarevalo/recursos/tec_far/estabilidad-medicamentos.pdf)

Mc Clellan, K. E. (2000). *Rosácea*. Obtenido de Metronidazol tópico: Recuperado el 19 de 01 de 2012; <http://web.udl.es/usuaris/dermatol/ProtocolosWeb/EnfAnexiales/Rosacea.html>

Mercosur, C. (1997). *Reglamento técnico mercosur, estabilida de productos farmacéuticos*: Recuperado el 12 de 01 de 2012 Obtenido de [http://www2.uol.com.br/actasoft/actamercosul/ingles/doc\\_gmc.htm](http://www2.uol.com.br/actasoft/actamercosul/ingles/doc_gmc.htm)

Nordeste, U. n. (2000). *Dispersiones coloidales*. Recuperado el 02 de 2012, de Dispersiones coloidales: <http://www.med.unne.edu.ar/catedras/fisiologia/diapos/008.pdf>

Notta, H. d. (2003). *Introducción a la reología*. Recuperado el 20 de 01 de 2012, de Introducción a la reología: <http://www.sater.org.ar/Art.%20de%20De%20Notta.htm>

R. Tapia, V. (2012). *La piel y sus partes*. Recuperado el 27 de 02 de 2012, de <http://www.monografias.com/trabajos91/piel-y-sus-partes/piel-y-sus-partes.shtml>

Regalado, M., Leobardo, R., & Vargas. (2010). Salud pública y nutrición. *Revista salud pública y nutrición* , 1-6.

Romo, L. (1981). *Coloideofísica, coloideoquímica, fenómenos de superficie*. Quito: Editorial Universitaria.

Ross, M. (2004). *Propiedades reológicas*. Recuperado 1801, 2012, de Geles de proteína de amaranto: <http://www.unne.edu.ar/unnevieja/Web/cyt/com2004/8-Exactas/E-057.pdf>

Swarbrick, J. (2010). *Importancia y aplicaciones de los geles en farmacia*. Recuperado el 17 de 02 de 2012, de Importancia y aplicaciones de los geles en farmacia: <http://gelesfarmaciaucr.blogspot.com/>

Wilkin J, D. (03 de 2005). *Revista internacional de dermatología*. Recuperado el 18 de 02 de 2012, de Standar Clasification of rosacea: <http://rosaceah.blogspot.com>

## **7 Anexos**

### **7.1 Controles microbiológicos – agente gelificante carbopol.**



#### **RECuento TOTAL DE BACTERIAS**

Agar de soya tripticaseína; no existe crecimiento



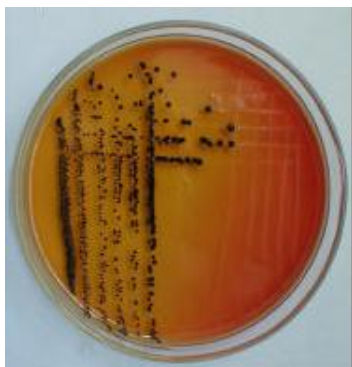
#### **RECuento TOTAL DE MOHOS Y LEVADURAS**

Sabourand agar; no existe crecimiento

### Control de bacterias objetables

- **Bacteria:** *Staphylococcus aureus*
- **Medio:** Vogel Johnson

#### CONTROL POSITIVO



#### MUESTRA

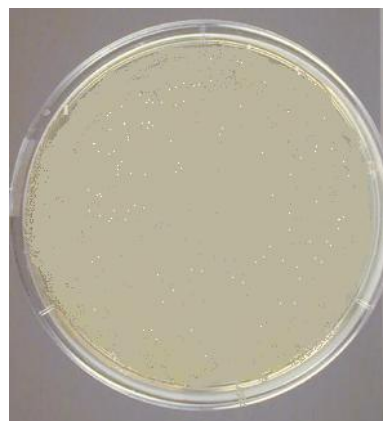


- **Bacteria:** *Pseudomona aeruginosa*
- **Medio:** Agar Cetrimida

#### CONTROL POSITIVO



#### MUESTRA



## 7.2 Gel de metronidazol al 1.5%: formulación N° 1; N° 2 y N° 3.



**Formulación N° 1**



**Formulación N° 2**



**Formulación N° 3**

## 7.3 Fichas técnicas

### CARBOPOL® 934 NF POLYMER

Carbopol® 934 NF polymer meets the current edition of the following monographs:

- United States Pharmacopeia/National Formulary (USP/NF) monograph for Carbomer 934
- Japanese Pharmaceutical Excipients (JPE) monograph for Carboxyvinyl Polymer

#### General Product Characteristics

Appearance: White, fluffy powder  
Odor: Slightly acetic

Test	Specification	Lot Test Frequency <sup>1</sup>	Test Procedure <sup>2</sup>
Identification			
Colorimetric test	Pass	1:200	USP/NF
Gel formation test	Pass	1:1	USP/NF
Infrared spectrum	Pass	— <sup>3</sup>	JPE
Precipitate test	Pass	1:200	JPE
Carboxylic Acid Content, Assay %	56.0 - 68.0 <sup>4</sup>	1:1	USP/NF
Viscosity, cP, 25°C Brookfield RVT, 20 rpm, neutralized to pH 7.3 - 7.8			
0.2 wt% mucilage, spindle #4	2,050 - 5,450	1:1	Lubrizol 430-1 <sup>5</sup>
0.5 wt% mucilage, spindle #6	30,500 - 39,400	1:1	USP/NF
Loss on Drying, %	2.0 max	1:1	USP/NF
Heavy Metals, ppm			
Total heavy metals, as Pb	20 max	1:200	USP/NF
Specific metals: Hg, Pb, As, Sb	10 max	1:200	Lubrizol SA-012
Residual Solvent <sup>6</sup> , ppm			
Benzene	1,000 max	1:1	Lubrizol SA-006
Residual Monomer, ppm			
Free acrylic acid	2,500 max	1:1	Lubrizol SA-005
Sulphated Ash, % (Residue on ignition)	2.5 max	1:200	JPE
pH, 0.2% Dispersion	2.5 - 4.0	1:200	JPE

<sup>1</sup> Where lot test frequency is less than 1:1, statistical quality control determines the parameter to be within specification limits. Actual values are not reported on the COA, but compliance within established limits is assured.

<sup>2</sup> Lubrizol test procedures have been cross-validated to specified compendial procedure(s) if they are included in the monograph.

<sup>3</sup> Infrared reference spectra available upon request.

<sup>4</sup> Lots requiring compliance to JPE standards will meet a specification of 58.0 - 63.0%.

<sup>5</sup> Lubrizol test procedure 430-1 is the same test procedure that is noted in USP/NF, except for the concentration.

<sup>6</sup> No other residual solvents as listed in USP/NF <467> (Class 1, 2 or 3) are used or are an expected by-product in the manufacturing process of this product. Since the monograph specifies a limit for benzene, the Residual Solvents test <467> limit for benzene is superseded by the monograph limit.

Lubrizol Advanced Materials, Inc. / 8911 Brookville Road, Cleveland, Ohio 44141-3247 / TEL: 800.378.6388 or 216.447.6000

Lubrizol Advanced Materials, Inc. cannot guarantee how the product(s) will perform in combination with other substances or in the user's process. Therefore, no representations, guarantees or warranties of any kind are made as to the suitability of this product(s) for particular applications. End product performance is the responsibility of the user. Lubrizol Advanced Materials, Inc. shall not be liable for and the customer assumes all risk and liability of any use or handling of any material beyond Lubrizol Advanced Materials' direct control. The SELLER MAKES NO WARRANTIES, EXPRESS OR IMPLIED, INCLUDING, BUT NOT LIMITED TO, THE IMPLIED WARRANTIES OF MERCHANTABILITY AND FITNESS FOR A PARTICULAR PURPOSE. Nothing contained herein is to be considered as permission, recommendation, nor as an inducement to practice any patented invention without permission of the patent owner.

For further information, please visit [www.pharma.lubrizol.com](http://www.pharma.lubrizol.com)

Lubrizol Advanced Materials, Inc. is a wholly owned subsidiary of The Lubrizol Corporation

\* Trademark owned by The Lubrizol Corporation

© Copyright 2007 / The Lubrizol Corporation

Issue date: June 14, 2007

## Espesantes » Goma xantana

### Goma xantana

#### Descripción de la goma xantana:

La goma xantana es una goma biosintética, de polvo de color blanco o amarillo pálido, toma la maicena como la principal materia prima. La estructura molecular de la goma xantana determina sus características especiales: espesamiento, suspensión, resistencia a sal, temperatura y ácido y álcali, anti-corte. La goma xantana se aplica a las industrias de alimentos, farmacia, pesticidas, petróleo, impresión y teñido, tabaco, manufacturación de papel y extinción, etc.

#### Características de la goma xantana:

1. Alta viscosidad y solubilidad en agua destacadas. La viscosidad del 1% de disolución acuosa de goma xantana es 100 veces más que la viscosidad de disolución de gelatina de la misma densidad.
2. La reología pseudoplástica especial, bajo la temperatura no cambiabile, la disolución de goma xantana forma los cambios reversibles de sol y gel de acuerdo al cambio de fuerzas de máquinas, por lo que la goma xantana es un estabilizador de emulsión.
3. La goma xantana puede mantenerse la viscosidad y performance bajo temperatura de -18° -120° -y PH de 2-12.
4. Buena compatibilidad. La goma xantana puede formar un sistema de espesamiento estable combinando con ácido, álcali, sal, enzima, agente activo superficial, antiséptico, agente oxidante y entre otros materiales químicos, y al mismo mantiene la reología.
5. Bajo una proporción adecuada, tiene la reología notable mezclando la goma xantana con la goma garrofin y entre otros tipos de goma.

#### Especificaciones de la goma xantana:

Nombre	Goma xantana del grado del alimento
CAS No.	11138-66-2
Fórmula química	
Especificación	FCC IV
Embalaje	En envase de cartón o tambor de fibra de 25kg
Uso funcional	Espesamiento
Ítems	Especificaciones
Apariencia	Granitos o polvos en blanco o amarillo pálido
Viscosidad: 1% goma xantana	1200 - 1600 mpa.s



En 1% KCl Brookfield, LVTD, husillo 3.60rpm, 25	
Análisis químico(en base seca)	91.0 - 108.0%
Pérdida por desecación (105° : 2 horas)	6.0 - 12.0%
V1 : V2:	1.02 - 1.45
Ácido piruvico	1.5% mín
PH de 1% disolución en agua	6.0 - 8.0
Metales pesadas(como Pb)	20 mg/kg máx
Plomo(Pb)	5 mg/kg máx
Arsénico(As)	2 mg/kg máx
Nitrógeno	1.5% máx
Ash	13% máx
Tamaño del embalaje	80 malla: 100% mín., 200 malla: 92% mín.
Colonia total	2000/g máx
Levaduras y enzimas	100/g máx
Gémenes patógenos	Ausencia
S. aureus	Negativo
Pseudomonas aeruginosa	Negativo
Salmonella sp.	Negativo
C. perfringens	Negativo

# FICHA TÉCNICA DE LA CARBOXIMETÍL CELULOSA DE SODIO

## GELYCEL F1-4000 - Especificación 10031

### 1. Nombre del Producto

Carboximetil Celulosa de Sodio (CMC)

### 2. Descripción

Eter celulósico de carácter aniónico, soluble en agua, usado en la industria como estabilizante y espesante de alimentos.

### 3. Características Fisicoquímicas

Humedad:	8.0 Máximo
Pureza:	99.5 Mínimo
DS:	0.70-0.90
PH solución 1%:	6.5 – 8.5
Viscosidad LVF 1%,cps 25°C :	3.000 – 4.000
Retención (w/w) M-40	10.00 Máximo
Retención (w/w) M-80	50.00 Máximo

### 4. Características Sensoriales

Color:	Crema – blanco
Olor:	Inoloro
Sabor:	Insaboro
Textura:	Polvo fino

## 5. Consumidores Potenciales

Este tipo de CMC es utilizada como espesante, estabilizante y agente de retención de agua en las industrias alimenticias.

## 6. Empaque y Presentación

La CMC viene en sacos de 25 kg. con bolsa interior de polietileno y bolsa exterior de polipropileno o empaque de papel valvulado con liner interno para la protección de humedad.

El empaque de polipropileno ó el empaque de papel esta marcado con el logotipo de Amtex S.A. y la lectura Medellín – Colombia, además el nombre del producto, el número de especificación, la fecha de elaboración y vencimiento, opcionalmente el destino y el número de lote compuesto de cuatro cifras las tres primeras corresponden al consecutivo de elaboración y el ultimo número a la ultima cifra del año. Ejemplo: 0019, seria el lote número uno del año 1999.

## 7. Almacenamiento

Almacénese en sitio fresco y seco; no almacenar a la intemperie. La CMC es un sólido Higroscópico que puede absorber humedad del ambiente por lo tanto se deben mantener los sacos cerrados. En cuanto se abran y se consuman parcialmente es necesario volverlo a cerrar lo más herméticamente posible.

## 8. Vida Útil

La vida útil de la CMC es de 24 meses.

### NOTA

Esta Información está basada en nuestro estado presente de conocimiento. Por lo tanto no debería ser interpretada como garantía de las propiedades específicas de los productos descritos o su conveniencia para un uso particular. Se da a título de orientación y sin garantía de nuestra parte debido a que la aplicación, procesamiento y uso de nuestros productos están fuera de nuestro control. Es responsabilidad del cliente efectuar sus propios ensayos para determinar las condiciones de trabajo más adecuadas a sus necesidades o pedir asistencia a cualquiera de nuestro personal técnico.

**HOJA DE DATOS DE SEGURIDAD**  
**AGUA DESTILADA**

---

<b>1. Identificación de la sustancia/preparado y de la sociedad o empresa</b>	
<b>1.1</b>	<b>Identificación de la sustancia o del preparado</b> Denominación: Agua Destilada.
<b>1.2</b>	<b>Uso de la sustancia o preparado:</b> Para usos de laboratorio, análisis, investigación y química fina.
<b>1.3</b>	<b>Identificación de la sociedad o empresa:</b> CONTROL TECNICO Y REPRESENTACIONES, S.A. DE C.V. Av. Lincoln No. 3410 Pte. Col. Miras Norte Apdo. Postal 044-C Monterrey N.L. C.P. 64320, México Tels. (81) 8158 0600, 8158 0628, 8158 0633 e-mail: ctrscientific@infosel.net.mx www.ctr.com.mx
<b>2. Identificación de los peligros</b>	
<b>2.1</b>	Sustancia no peligrosa
<b>3. Composición/Información de los componentes</b>	
<b>3.1</b>	Denominación: Agua Desionizada Fórmula: H <sub>2</sub> O M=18,016
<b>4. Primeros auxilios</b>	
<b>4.1</b>	<b>Indicaciones generales:</b> ----
<b>4.2</b>	<b>Inhalación:</b> ----
<b>4.3</b>	<b>Contacto con la piel:</b> ----
<b>4.4</b>	<b>Ojos:</b> ----
<b>4.5</b>	<b>Ingestión:</b> Por ingestión de grandes cantidades: En caso de malestar, pedir atención médica.
<b>5. Medidas de lucha contra incendio</b>	

## HOJA DE DATOS DE SEGURIDAD AGUA DESTILADA

5.1	Medios de extinción adecuados: -----
5.2	Medios de extinción que NO deben utilizarse: -----
5.3	Riesgos especiales: Incombustible.
5.4	Equipos de protección: -----
<b>6. Medidas a tomar en caso de vertido accidental</b>	
6.1	Precauciones individuales: -----
6.2	Precauciones para la protección del medio ambiente: -----
6.3	Métodos de recogida/limpieza: -----
<b>7. Manipulación y almacenamiento</b>	
7.1	Manipulación: Sin indicaciones particulares.
7.2	Almacenamiento: Recipientes bien cerrados. Temperatura ambiente.
<b>8. Controles de exposición/protección personal</b>	
8.1	Medidas técnicas de protección: -----
8.2	Control límite de exposición: -----
8.3	Protección respiratoria: -----
8.4	Protección de las manos: -----
8.5	Protección de los ojos: -----
8.6	Medidas de higiene particulares: -----
8.7	Controles de la exposición del medio ambiente: Cumplir con la legislación local vigente sobre protección del medio

## HOJA DE DATOS DE SEGURIDAD AGUA DESTILADA

	<p>ambiente.</p> <p>El proveedor de los medios de protección debe especificar el tipo de protección que debe usarse para la manipulación del producto, indicando el tipo de material y, cuando proceda, el tiempo de penetración de dicho material, en relación con la cantidad y la duración de la exposición.</p>
<p><b>9. Propiedades físicas y químicas</b></p>	<p>Aspecto: Líquido transparente e incoloro.</p> <p>Olor: Inodoro.</p> <p>Punto de ebullición: 100°C</p> <p>Punto de fusión: 0°C</p> <p>Presión de vapor: (20°C) 23 hPa</p> <p>Densidad (20/4): 1,00</p> <p>Solubilidad: Soluble en etanol.</p> <p>pH 5,0 – 6,5</p> <p>Conductividad: 1,5-4,0 µmhos/cm</p> <p>Dureza: &lt;1,0 ppm</p>
<p><b>10. Estabilidad y reactividad</b></p>	<p><b>10.1 Condiciones que deben evitarse:</b> -----</p> <p><b>10.2 Materias que deben evitarse:</b> Metales alcalinos. Formación de hidrógeno (riesgo de explosión) Metales alcalinotérreos en polvo. Anhídridos. Ácidos fuertes. (ATENCIÓN: Se genera calor). Fósforo. Aluminio en polvo.</p> <p><b>10.3 Productos de descomposición peligrosos:</b> -----</p> <p><b>10.4 Información complementaria:</b> -----</p>
<p><b>11. Información toxicológica</b></p>	<p><b>11.1 Toxicidad aguda:</b> -----</p> <p><b>11.2 Efectos peligrosos para la salud:</b> No son de esperar características peligrosas. Observar las precauciones habituales en el manejo de productos químicos.</p>

## HOJA DE DATOS DE SEGURIDAD AGUA DESTILADA

### 12. Información Ecológica

#### 12.1 Movilidad :

-----

#### 12.2 Ecotoxicidad :

12.2.1 - Test  $EC_{50}$  (mg/l) :

-----

12.2.2 - Medio receptor :

Riesgo para el medio acuático = ----

Riesgo para el medio terrestre = ----

12.2.3 - Observaciones :

-----

#### 12.3 Degradabilidad :

12.3.1 - Test :-----

12.3.2 - Clasificación sobre degradación biótica :

$DBO_5/DQO$  Biodegradabilidad = ----

12.3.3 - Degradación abiótica según pH : -----

12.3.4 - Observaciones :

-----

#### 12.4 Acumulación :

12.4.1 - Test :

-----

12.4.2 - Bioacumulación :

Riesgo = ----

12.4.3 - Observaciones :

-----

#### 12.5 Otros posibles efectos sobre el medio natural :

-----

### 13. Consideraciones sobre la eliminación

#### 13.1 Sustancia o preparado:

En América no están establecidas pautas homogéneas para la eliminación de residuos químicos, los cuales tienen carácter de residuos especiales, quedando sujetos su tratamiento y eliminación a los reglamentos internos de cada país. Por tanto, en cada caso, procede contactar con la autoridad competente, o bien con los gestores legalmente autorizados para la eliminación de residuos.

#### 13.2 Envases contaminados:

### 14. Información relativa al transporte

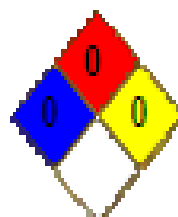
----

## HOJA DE DATOS DE SEGURIDAD AGUA DESTILADA

### 15. Información reglamentaria

Etiquetado  
-----

### 16. Otra información



**Grados de NFPA: Salud: 0 Inflamabilidad: 0 Reactividad: 0**

#### Renuncia:

\*\*\*\*\*  
\*\*\*\*\*

CTR Scientific proporciona la información contenida aquí de buena fe, sin embargo, no hace ninguna representación en cuanto a su integridad o exactitud. Es intención que se utilice este documento sólo como una guía para el manejo del material con la precaución apropiada, por una persona adecuadamente capacitada en el uso de este producto. Los individuos que reciban la información deben ejercer su juicio independiente al determinar la conveniencia del producto para un uso particular. CTR SCIENTIFIC, NO GESTIONA O DA GARANTÍA ALGUNA, EXPRESA O IMPLÍCITA, INCLUYENDO SIN LIMITACIÓN CUALQUIER GARANTÍA DE COMERCIABILIDAD, O CONVENIENCIA PARA UN PROPÓSITO PARTICULAR, CON RESPECTO A LA INFORMACIÓN EXPUESTA EN EL PRESENTE DOCUMENTO O DEL PRODUCTO AL QUE SE REFIERE LA INFORMACIÓN. POR CONSIGUIENTE, CTR SCIENTIFIC, NO SERÁ RESPONSABLE DE DAÑOS QUE RESULTEN DEL USO O CONFIANZA QUE SE TENGA EN ESTA INFORMACIÓN.

\*\*\*\*\*  
\*\*\*\*\*